

Faculté de Médecine de Paris

Année 1892

THÈSE N°
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 9 Mars 1892, à 1 heure

PAR H. CATHELINÉAU

Né à Candé (Maine-et-Loire), le 16 Octobre 1861

Chef du Laboratoire de Chimie de la Faculté de Médecine, à l'Hôpital Saint-Louis.

Lauréat de l'Académie de Médecine

(Prix Vulfranc-Gerdy)

Lauréat de l'Institut

(Prix Lallemand)

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

BICHLORURE DE MERCURE

ACTION TOXICOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

Président : M. FOURNIER, professeur

*Juges : MM. { POUCHET, professeur
OLLIVIER, agrégé
A. ROBIN, agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE DES ARTS ET MANUFACTURES ET DUBUISSON

12, RUE PAUL-LELONG, 12

1892

Faculté de Médecine de Paris

Année 1892

THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 9 Mars 1892, à 1 heure

PAR H. CATHELINEAU

Né à Candé (Maine-et-Loire), le 16 Octobre 1861

Chef du Laboratoire de Chimie de la Faculté de Médecine, à l'Hôpital Saint-Louis.

Lauréat de l'Académie de Médecine

(Prix Vulfranc-Gerdy)

Lauréat de l'Institut

(Prix Lallemand)

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

BICHLORURE DE MERCURE

ACTION TOXICOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

Président : M. FOURNIER, professeur

*Juges : MM. { POUCHET, professeur
OLLIVIER, agrégé
A. ROBIN, agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE DES ARTS ET MANUFACTURES ET DUBUISSON

12, RUE PAUL-LELONG, 12

1892

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs.	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie	TILLAUX.
Thérapeutique et matière médicale	POUCHET.
Hygiène	HAYEM.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	LABOULBENE.
	STRAUS.
Clinique médicale	G. SÉE.
	POTAIN.
	JACCOUD.
	PETER.
	GRANCHER.
Maladies des enfants	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	CHARCOT.
	VERNEUIL.
Clinique chirurgicale	LE FORT.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Cliniques d'accouchements	TARNIER.
	PINNARD.

Professeurs honoraires

MM. SAPEY, HARDY, PAJOT et REGNAULD

Agrégés en exercice

BALLET	FAUCONNIER	NÉLATON	RIBEMONT-
BAR	GILBERT	NETTER	DESSAIGNES
BLANCHARD	GLEYS	POIRIER, chef	RICARD
BRISSAUD	HANOT	des travaux	ROBIN (Albert)
BRUN	HUTINEL	anatomiques	SCHWARTZ
CAMPENON	JALAGUER	POUCHET	SEGOND
CHANTEMESSE	KIRMISSON	QUENU	TUFFIER
CHAUFFARD	LETULLE	QUINQUAUD	VILLEJEAN
DÉJERINE	MARIE	REITTERER	WEISS
	MAYGRILLER	REYNIER	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON TRÈS HONORÉ MAÎTRE :

M. A. FOURNIER

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques.
Médecin à l'Hôpital Saint-Louis,
Officier de la Légion d'honneur.

AVANT-PROPOS

Lorsqu'on cherche à se rendre compte, en lisant les auteurs qui ont traité semblable question, de la toxicité des sels de mercure, du sublimé en particulier, on est tout étonné de constater le plus profond désaccord : des doses minimales auraient causé la mort, à plus ou moins longue échéance il est vrai ; des doses considérables auraient provoqué des accidents d'une extrême gravité à vrai dire, mais d'une heureuse issue en somme.

Nous avons pensé que, vu l'importance thérapeutique des sels de mercure, importance qui s'est étendue singulièrement depuis les pratiques antiseptiques, il était intéressant d'être exactement fixé sur leur degré de toxicité.

Pour cela, il était indispensable de joindre l'expérimentation du laboratoire à celle de la clinique.

Nous avons trouvé dans le service de notre cher maître, M. le professeur Fournier, à l'hôpital Saint-Louis, tous les matériaux cliniques désirables et surtout les conseils précieux d'un savant dont la compétence est universellement reconnue en pareille matière.

M. le docteur Laborde nous a ouvert son laboratoire, ce qui dans nos recherches, en nous mettant au courant des pratiques de physiologie expérimentale qu'il possède si complètement, nous a permis, aidé de son préparateur, mon ami M. le D^r Rondeau, de mener à bonne fin la tâche que nous avons entreprise.

Nous n'oublions pas que nous avons eu l'honneur d'être l'élève de M. le professeur Chareot. C'est dans son service de la Salpêtrière que nous avons pendant deux ans puisé le goût des recherches de chimie biologique au courant de nos études sur la *Nutrition dans l'hystérie* faites avec notre ami M. le D^r Gilles de la Tourette.

A tous nos maîtres nous envoyons l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

BICHLORURE DE MERCURE

ACTION TOXICOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

TOXICOLOGIE

Dès le début de mes expériences sur l'action des sels de mercure, du sublimé tout particulièrement, j'ai cherché à savoir à quelle dose limite le mercure était toujours toxique.

J'ai examiné les trois cas suivants :

- 1° Injection des sels de mercure par voie intra-veineuse.
- 2° Administration des sels de mercure par voie stomacale.
- 3° Injection par voie intra-musculaire.

Quant aux intoxications par les vapeurs mercurielles et par les solutions employées en lavages antiseptiques, je renvoie aux recherches toutes spéciales de MM. Merget, Doléris et Butte.

I

INTOXICATION PAR VOIE INTRA VEINEUSE

Expériences sur les Lapins

EXPÉRIENCE N° I. — *Lapin 2 k. 300. Injection dans la veine marginale de l'oreille gauche de 2 c³. 3 d'une solution de sublimé à 10 pour 1000 (1 cc = 0,01) (1), soit 0 g. 01 Hg Cl² par kilogramme.*

Le 10 décembre, de 4 h. à 4 h. 5, injection de 1 cc. de la solution de sublimé à 10 : 1000.

L'animal ne présente immédiatement rien de particulier.

A 4 h. 15, injection d'un autre centimètre cube.

A 4 h. 20, injection de trois dixièmes de centimètre cube. — A 4 h. 25, l'animal s'agite, la respiration s'accélère. A 4 h. 30, mort.

AUTOPSIE. — L'animal étant immédiatement ouvert, le cœur se contracte encore avec violence, même après son extraction de la poitrine; lavé, le cœur se contracte avec énergie et particulièrement le ventricule droit.

Il ne présente pas de lésion.

Les poumons montrent de fortes ecchymoses.

Le foie, la rate, le pancréas, les reins, l'intestin, l'estomac n'offrent rien de particulier.

Il semble qu'il y ait eu arrêt respiratoire par excitation bulbaire.

EXPÉRIENCE II. — *Lapin 2 k. 030. Injection dans la veine marginale de l'oreille gauche de 1 c³ d'une solu-*

(1) Les solutions employées ont été faites par parties égales de chlorure de sodium et de bichlorure de mercure.

tion de sublimé à 10 : 1000, c'est-à-dire 0 g. 005 Hg Cl² par kilogramme.

Le 11 décembre 1891, à 3 heures, l'injection est pratiquée. L'animal est trouvé mort le lendemain matin, 12 décembre.

AUTOPSIE. — L'animal étant ouvert, on voit :

Légère congestion pulmonaire à la base.

Le cœur est en *diastole*, rempli d'un sang noirâtre, en caillots. Le ventricule droit ne présente aucune lésion, le ventricule *gauche* offre de légers points ecchymotiques.

Le foie, le pancréas n'ont rien de particulier.

L'estomac montre une congestion généralisée ; dans l'intestin grêle on constate une hyperhémie généralisée ; dans le gros intestin, de larges plaques ecchymotiques.

Les reins (le *gauche* plus particulièrement) sont fortement congestionnés et présentent des stries blanchâtres dans la substance corticale tranchant sur le fond rougeâtre de la substance médullaire.

EXPÉRIENCE III. — *Lapin 2 k. 780. Injection dans la veine marginale de l'oreille gauche de 0 c³. 7 d'une solution de sublimé à 10 : 1000, soit 0 g. 0025 Hg Cl² par kilogramme.*

Le 11 décembre 1891, à 4 heures, l'injection est pratiquée.

Température rectale, 40° 1.

Le 12 décembre, l'animal est abattu ; dyspnée ; l'oreille injectée est en bon état, pas de tuméfaction à la base ; la veine paraît toujours perméable.

Température rectale, 38°.

Diarrhée.

Le 13 décembre 1891, la diarrhée continue ; dyspnée plus accentuée, l'animal est encore plus abattu.

Température rectale, 37° 5.

Le 14 décembre, l'animal meurt dans la matinée ; il est souillé par ses déjections.

AUTOPSIE. — Le poumon présente quelques points ecchymotiques.

Le cœur est en *diastole*.

L'oreillette droite est gorgée de sang noirâtre, ainsi que le ventricule ; ni l'un ni l'autre ne renferment de lésions.

L'oreillette gauche et le ventricule sont remplis de sang.

Quelques ecchymoses se montrent très nettement dans le ventricule gauche.

Le foie ne présente macroscopiquement aucune lésion.

Les reins sont fortement congestionnés, d'une couleur rouge acajou ; la *gauche* tout particulièrement, avec des stries blanchâtres très rapprochées dans la substance corticale.

Rien de particulier pour la rate.

L'estomac est vide et présente une couleur lie de vin généralisée provenant d'ecchymoses. L'intestin grêle dans son tiers supérieur est fortement congestionné, le gros intestin tout particulièrement ; le rectum est rempli de sang ; la muqueuse est totalement couverte de plaques ecchymotiques rouges, noirâtres.

La vessie est saine et renferme 40 cc. d'urine.

Conclusions. — A la dose de 0 gr. 01 par kilogramme, le sublimé en injection intra-veineuse détermine la mort aussitôt (Expérience I).

A la dose de 0 gr. 005 par kilogramme, la mort arrive dans les 12 heures qui suivent (Expérience II).

A la dose de 0 gr. 0025, la mort ne survient qu'au bout de quatre jours (Expérience III).

Les lésions chez les lapins des expériences II et III sont identiques.

Expériences sur des chiens.

EXPÉRIENCE IV. — Chienne 10 k. 500. *Injection dans la veine fémorale droite de 10 c³. 1/2 d'une solution de sublimé à 10 p. 1000, soit 0 gr. 01 Hg Cl² par kilogr.*

L'injection intra-veineuse est pratiquée dans la veine fémorale gauche, avec un intervalle de cinq minutes entre chaque injection de 1 c³.

Début des injections à 1 h. 35, fin des injections à 2 h. 25.

Température rectale, 38°.

A 3 h. 30, selles diarrhéiques.

A 4 heures, sang dans les selles;

L'animal se plaint d'une façon continue, ne réagit plus quand on lui presse la queue ou les pattes de derrière.

L'animal meurt dans la nuit.

AUTOPSIE. — Le poumon gauche présente une congestion assez forte; le poumon droit est légèrement congestionné, il présente quelques noyaux d'emphysème provenant de la dernière période d'asphyxie de l'animal.

Le cœur est en diastole.

L'oreillette droite est gorgée de sang noir ainsi que le ventricule; des caillots remplissent complètement les cavités. L'oreillette et le ventricule gauche renferment des caillots, mais en moins grand nombre. Dans l'aorte, un caillot volumineux. De fortes ecchymoses se montrent dans le ventricule gauche, en grand nombre. Le foie ne présente rien de particulier, sa coloration est normale, la vésicule biliaire est pleine.

Les reins, extérieurement, ont un aspect normal. Sur une coupe on voit une congestion considérable et une coloration rouge acajou.

La rate n'offre rien de particulier.

L'estomac est plein, le chien n'avait pas vomi, la muqueuse est fortement congestionnée.

La vessie est distendue par une assez grande quantité d'urine.

L'intestin grêle est congestionné; le duodénum présente des ecchymoses dans toute l'épaisseur de la paroi intestinale; quant au rectum, dans toute son étendue on constate une congestion intense.

Le cerveau et le cervelet sont le siège d'une congestion très nette; sur une coupe verticale on voit des pointillés rougeâtres dans la masse cérébrale.

Le bulbe est très congestionné à la partie antérieure, ainsi que le plancher du quatrième ventricule.

La moelle, recouverte de ses membranes, ne présente rien de particulier. Sur une coupe, on voit une très légère congestion des cordons antéro-latéraux, ne se prolongeant pas cependant jusqu'aux racines et n'existant d'ailleurs qu'au tiers supérieur et un peu à la réunion du tiers inférieur et du tiers moyen de la moelle sur une longueur de quelques centimètres.

Dans la substance grise, au tiers supérieur, légère congestion.

EXPÉRIENCE V. — *Chien 14 kilog. Injection dans la veine fémorale droite de 14 c³ d'une solution de sublimé à 10 pour 1000.*

Mêmes conditions d'injection que plus haut, c'est-à-dire 1 c³. toutes les cinq minutes.

L'animal meurt dans la nuit; à l'autopsie, les lésions sont les mêmes que dans l'observation précédente, le cœur est trouvé encore en *diastole* et présente seulement trois petits foyers d'ecchymoses.

EXPÉRIENCE VI. — *Chien 10 kilog. Injection dans la veine fémorale de 5 c³. d'une solution de sublimé à 10 pour 1000, soit 0,005 par kilog.*

Injection le 4 janvier 1892; durée de l'injection, 25 minutes.

L'animal à la suite de l'injection ne paraît éprouver aucun phénomène douloureux.

Le 5 janvier, l'animal est abattu.

Le 6 janvier, même état.

Le 7, l'animal reste immobile dans un coin de sa cage. — Diarrhée sanguinolente. Il meurt dans la nuit du 7 au 8 janvier.

AUTOPSIE. — Cœur en *diastole* avec larges ecchymoses dans le ventricule gauche.

L'estomac présente une couleur rougeâtre, lie-de-vin, avec foyers hémorrhagiques; l'intestin dans toute son étendue est fortement hyperhémicié, principalement au niveau du rectum.

Les reins, sur une coupe, montrent de larges stries blanchâtres perpendiculaires à la coupe; la substance médullaire est congestionnée.

La vessie renferme une petite quantité d'urine albumineuse réduisant aussi la liqueur de Fehling.

EXPÉRIENCE VII. — Chien 25 kilog. *Injection dans la veine saphène droite de 6 c³. d'une solution de sublimé à 10 pour 1000, soit 0,0025 Hg Cl² par kilog.*

On injecte, le 22 décembre 1891, 0 gr. 062 de sublimé, en ayant soin de laisser entre chaque injection un intervalle de cinq minutes. Le chien est très vigoureux. Le 23, l'animal est dans un état de prostration profonde.

Le 24 et le 25, pas de changement, l'animal éprouve de la difficulté à se tenir sur les pattes. Vomissements de matières sanguinolentes.

Le 26, mort.

AUTOPSIE. — Cœur en *diastole* avec ecchymoses dans le ventricule gauche.

L'estomac du côté du pylore présente des foyers d'hémorrhagie capillaire, la muqueuse stomacale est noirâtre, piquetée.

Congestion de la muqueuse du duodénum, de l'intestin grêle; la muqueuse rectale est plus particulièrement conges-

tionnée. Les reins sur une coupe montrent une partie corticale absolument blanchâtre, tandis que le reste du rein présente une coloration rouge intense. La vessie renferme quelques centimètres cubes d'urine albumineuse et sucrée.

Il semble donc bien établi que, par voie intraveineuse, il faut arriver à la proportion considérable de 0 gr. 01 centigramme par kilog. d'animal pour produire la mort à brève échéance (Expériences IV et V);

Qu'à la dose de 0 gr. 005 par kilogramme d'animal la mort n'arrive qu'au bout de trois jours environ (Expérience VI);

Enfin qu'à la dose de 0,0025 par kilogramme la mort n'arrive qu'au bout de quatre jours (Expérience VII).

Gaspard avait étudié chez le chien l'action du sublimé qu'il injectait dans la veine jugulaire. L'injection de 0,08 de sublimé (un grain 1/2) dans la veine jugulaire d'un chien de moyenne taille, aurait produit la mort en cinq minutes avec dyspnée et vomissements bilieux.

L'injection d'un grain (0 gr. 05) de sublimé dans la jugulaire d'un chien de grande taille, après avoir amené de la salivation, des vomissements, des déjections liquides, n'aurait produit la mort qu'au bout de quatre jours.

L'injection de 3/4 de grain (0 gr. 04) de sublimé faite sur un chien de moyenne taille aurait produit au bout d'un quart d'heure du malaise, des frissons, de la salivation, des déjections alvines; la mort serait arrivée au bout de quatre heures.

Chez un autre chien, dans de mêmes conditions, la mort serait survenue au bout de deux heures, avec production des mêmes symptômes.

Dans ces expériences, Gaspard semble n'avoir pas tenu assez compte du poids de l'animal, par rapport à la quantité de mercure injectée. D'autre part, l'injection poussée dans la jugulaire amenait brusquement le mercure au cœur, ce qui est un procédé défectueux d'expérimentation.

II

INTOXICATION PAR VOIE STOMACALE

Pour l'empoisonnement par voie stomacale, les auteurs sont loin d'être d'accord sur la dose nécessaire pour produire des accidents mortels. On cite ainsi des cas de guérison après l'ingestion de 12 grammes de sublimé (Guy's Hospital Reports, 1850) et même de 20 et 26 grammes (Orfila).

D'autre part, la mort serait survenue sous l'influence de 0.15 centigrammes de bichlorure.

Kobryner cite même un cas d'empoisonnement produit par 0.02 centigrammes de sublimé. On pourrait multiplier les exemples.

Il faut arriver aux expériences de M. Prévost de Genève, en 1883, pour voir la question entrer dans la voie de l'expérimentation.

C'est à la suite d'un cas d'empoisonnement par voie stomacale observé à l'hôpital de Genève en 1877 que M. Prévost rechercha sur des animaux à quelle dose le mercure, sous forme de sublimé et de nitrate acide de mercure, devenait toxique.

Le malade de M. Prévost avait absorbé par erreur un quart de verre d'une solution de nitrate acide de mercure. Il était mort au bout de 10 jours.

M. Prévost, dans ses expériences, introduit au moyen d'une sonde dans l'estomac des solutions de nitrate acide de mercure à la dose de 7 à 30 grammes ; quant au sublimé, il emploie des solutions à 10 pour 1000.

Pour obtenir des symptômes graves par voie stomacale, il faut, d'après cet auteur, recourir à des doses dépassant 0.10 et 0.15 de sublimé ou de nitrate acide de mercure.

Quand on ne dépasse pas cette dose, c'est une intoxication subaiguë qu'on observe, caractérisée surtout par un dépérissement progressif de l'animal.

Quand la dose est plus faible, il ne se produit souvent aucun symptôme appréciable objectivement.

Malheureusement, dans ses expériences, M. Prévost n'indique pas le poids des animaux sur lesquels il a expérimenté.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES. — Mes expériences ont porté sur des chiens, en rapportant chaque fois au kilogramme d'animal la quantité de sublimé administrée.

Les solutions de sublimé étaient au titre de 10 pour 1000, introduites dans l'estomac au moyen d'une sonde.

EXPÉRIENCE VIII. — *Chien vigoureux. Poids 10 kil. Introduction quotidienne dans l'estomac de 10 cc. d'une solution de Hg Cl² à 10 pour 1000.*

L'animal étant à jeun, on introduisait par la sonde la solution mercurielle à raison de 0,01 Hg Cl² par kilogramme d'animal.

Les vomissements surviennent 8 minutes environ après l'ingestion, d'abord blancs, écumeux, puis bilieux, enfin sanguinolents.

Pendant une heure environ, l'animal s'agite, se plaint, salive.

Les selles sont généralement liquides, parfois renferment du sang; l'animal conserve son appétit.

L'expérience, commencée le 27 novembre 1891, fut continuée jusqu'au 12 décembre, soit un total de 15 jours; une quantité de mercure égale à 1 gr. 50, sous forme de sublimé, fut donc ingérée.

L'animal étant pesé tous les jours, son poids oscilla autour de 10 k. pendant les 10 premiers jours; à la fin de l'expérience son poids était tombé à 9 k. 500, l'animal ayant cependant toujours conservé de l'appétit.

L'animal pesé le 27 décembre ne pèse plus que 8 k.; il a conservé néanmoins toute l'apparence d'un chien en bonne santé.

L'animal est sacrifié le 27 janvier. A l'autopsie, à part quelques ecchymoses dans l'estomac, on ne trouve rien de particulier. P. 8 k. 500. — Dès le 4 décembre, l'examen des urines avait démontré la présence de l'albumine qui persiste jusqu'au 27 janvier.

EXPÉRIENCE IX. — *Chien terrier 13 k. Injection de 13 cc. d'une solution de sublimé à 10 pour 1000.*

Dans l'expérience précédente, les vomissements étant la règle, il pouvait se faire qu'une certaine partie de la solution de sublimé fût immédiatement rejetée, d'où erreur dans les résultats.

Les vomissements se produisent, comme je m'en suis assuré, même avec une solution renfermant 0 gr. 03 de sublimé dans 50 cc. d'eau.

Dans cette expérience, le chien fut endormi au moyen d'une solution d'atropomorphine, dont chaque centimètre cube contenait 0,001 de sulfate neutre d'atropine et 0,01 de chlorhydrate de morphine.

On injecte sous la peau 7 cc. de cette solution. Au bout d'une demi-heure, la résolution presque complète étant obtenue, on fit pénétrer au moyen d'une sonde dans l'estomac 13 cc. de la solution de sublimé. Début de l'expérience à 2 h. 30; jusqu'à 5 heures l'animal pousse par intervalles quelques gémissements. Le lendemain, l'animal était abattu; mais dès le deuxième jour l'appétit revint. Les selles, de liquides et sanguinolentes, redeviennent normales.

L'animal, qui au début pesait 13 k., donne les poids suivants :

6 Novembre P = 13 k. Avant l'expérience.

7 — P = 11 k. 500.

8 — P = 12 k. 500.

10 — P = 11 k.

13 — P = 11 k.

16 — P = 10 k. 500.

19 — P = 10 k.

21 — P = 10 k.

24 — P = 10 k.

L'animal est sacrifié par piqûre du bulbe; à l'autopsie, on voit (26 novembre) :

AUTOPSIE. — Dans l'estomac, quelques ecchymoses en plaques,

Toute la muqueuse du duodénum et des deux tiers supérieurs de l'intestin grêle présente des ecchymoses généralisées.

Rien au cœur ni au foie.

Rien aux poumons.

Rien à la vessie. L'urine ne renferme ni sucre ni albumine.

Les reins ne présentent macroscopiquement rien de particulier.

Le chien, comme on le voit, a une sensibilité toute spéciale pour le bichlorure de mercure.

Même à la dose de 0 gr. 03, j'ai vu des vomissements se produire presque aussitôt.

Le sublimé corrosif n'est pas cependant un émétique dans le sens propre du mot.

On a vu dans les expériences précédentes, où le mercure était administré par voie intra-veineuse, que les phénomènes morbides se manifestaient surtout du côté de l'intestin, qu'il n'y avait pas de vomissements.

On sait que les émétiques vrais administrés par voie intra-veineuse produisent, même dans ces conditions, des vomissements intenses.

— Mes expériences ont alors porté sur des lapins. Une sonde était introduite dans l'estomac de l'animal; au moyen d'une seringue on y faisait arriver la solution de bichlorure de mercure.

EXPÉRIENCE X. — *Lapin 2 k. 200. Injection par voie stomacale de 2 c³. 2 d'une solution de bichlorure à 10 pour 1000, soit 0,01 par kilogr.*

6 Janvier 1892, 2 k. 250.

7 — 2 k. 300. Diarrhée légère,

8 — »

9 Janvier 1892, 2 k. 230. Diarrhée légère.

10 — 2 k. 300. Id.

11 — 2 k. 340.

12 — 1 k. 980.

13 — 2 k. 100.

14 — 2 k. 200.

15 — 2 k. 250.

16 — 2 k. 250.

17 — 2 k. 240.

18 — 2 k. 255.

9 Février 1892, 2 k. 420.

EXPÉRIENCE XI. — *Lapin* 1 k. 900. *Injection par voie stomacale de 3 c³. 8 d'une solution de bichlorure à 10 pour 1000, c'est-à-dire 0 gr. 02 Hg Cl² par kilogr.*

6 Janvier 1892, 1 k. 900.

7 — 1 k. 930. Diarrhée lég. Appétit dim.

8 — »

9 — 2 k. 200.

10 — 2 k. 100.

11 — 2 k. 030

12 — 1 k. 960.

13 — 1 k. 940.

14 — 1 k. 945.

15 — 1 k. 930.

16 — 1 k. 970.

17 — 1 k. 950.

18 — 1 k. 940.

19 — 1 k. 965.

9 février 1892, 2 k. 050.

Comme on le voit, le mercure, aux doses de 0 gr. 01 et de 0 gr. 02 par kilogr., ne semble pas avoir d'action bien marquée sur l'état général.

EXPÉRIENCE XII. — *Lapin de 2 k, 190. Injection par voie stomacale de 8 c³. 7 d'une solution de sublimé à 10 pour 1000, soit 0,04 HgCl² par kilog.*

7	janvier 1890,	2 k. 190.
8	—	—
9	—	1 k. 790.
10	—	1 k. 740.
11	—	1 k. 710.
12	—	Mort.

AUTOPSIE. — L'animal a eu la diarrhée. L'estomac est rempli de matières herbacées, la muqueuse de l'estomac présente une coloration rougeâtre généralisée ; en deux points, larges ulcérations, du diamètre d'une pièce de 1 franc. La muqueuse de l'intestin est fortement congestionnée. Le cœur est en *diastole*. Pas d'ecchymoses.

Les reins, fortement congestionnés dans la substance médullaire, présentent dans la partie corticale des stries blanchâtres très nettes qui tranchent sur le fond rougeâtre du rein.

Le foie offre un aspect grassex.

A la dose de 0 gr. 06 par kilogramme, le bichlorure de mercure produit la mort dans les 12 heures.

A la dose de 0 g. 05, la mort arrive dans les 48 heures qui suivent l'ingestion.

A la dose de 0 gr. 04 centigrammes par kilogramme, la mort met cinq jours avant de se produire.

Aux doses de 0 gr. 01 et de 0 gr. 02, au bout de huit jours, l'animal ne semble nullement influencé par la dose de mercure ingérée. Les animaux sont encore en bonne santé six semaines après l'expérience.

III

INTOXICATION PAR INJECTION INTRA-MUSCULAIRE

La toxicité des sels de mercure introduits dans l'organisme par voie intramusculaire ou sous-cutanée a été tout spécialement étudiée par von Mering et Prévost.

Les expériences de von Mering ont été surtout pratiquées sur des chiens, des chats, par exception sur des lapins.

Selon la taille des chats, il leur injecte — comme dose toxique — 0 gr. 10 à 0 gr. 40 d'oxyde de mercure sous forme de glycocolate de mercure, chaque centimètre cube contenant 0 gr. 05 d'oxyde.

Chez le lapin, la dose toxique aurait été de 0 gr. 15 à 0 gr. 18 d'oxyde, correspondant à 3 c³ de glycocolate.

EXPÉRIENCE XIII. — *Lapin de 2 k. 050. Injection par voie stomacale de 10 c³ d'une solution de sublimé à 10 pour 1000, soit 0,05 par kilog.*

8 janvier 1892, 2 k. 050.

9 " " " " 1 k. 945.

10 " " " " 1 k. 780.

11 " " " " Mort.

AUTOPSIE. — L'animal a eu de la diarrhée, il est souillé par ses déjections. L'estomac est rempli de matières herbacées. Par endroits, de larges plaques rouges ecchymotiques.

L'intestin, rempli de matières semi-liquides, montre par places des foyers rouges ecchymotiques; le gros intestin est particulièrement touché.

Le cœur est en *diastole*.

Les reins présentent sur une coupe des stries blanchâtres très nettes qui tranchent sur le fond rougeâtre du rein.

EXPÉRIENCE XIV. — *Lapin de 2 k. 200. Injection par voie stomacale de 13 c³. 2 d'une solution de sublimé à 10 pour 1000, c'est-à-dire 0 gr. 06 HgCl² par kilog.*

9 janvier 1892; 2 k. 200, à 3 heures du soir.

10 — Mort, vers 9 heures du matin.

AUTOPSIE. — L'animal, qui dans la soirée n'avait pas paru incommodé et dont l'appétit était resté normal, le 10 au matin était très affaibli. Il meurt dans la matinée.

Cœur en *diastole*, avec ecchymoses dans le ventricule gauche.

L'estomac, rempli de matières herbacées, présente une coloration rouge vineuse de toute la muqueuse, avec ulcérations par places et points ecchymotiques noirâtres.

Les reins, fortement congestionnés, montrent sur une coupe des stries blanchâtres très rapprochées.

L'intestin, principalement le gros intestin, présente des ecchymoses.

Prévost, d'après ses expériences, a vu la mort arriver dans un intervalle de temps variant entre 15 à 36 heures, chez des lapins de taille moyenne, avec 4 ou 5 c³ d'une solution de peptonate de mercure renfermant 0 gr. 01 de HgCl² par centimètre cube.

L'animal est pris d'une violente diarrhée, les matières rendues sont jaunâtres, même sanguinolentes, le poil se hérisse, l'animal se refroidit, la respiration devient dyspnéique; il ne tarde pas à succomber.

Aux doses de 2 à 3 c³ de peptonate, les accidents intestinaux sont moins violents, ils peuvent même manquer.

Le premier jour l'animal est peu influencé, mais bientôt il perd l'appétit, maigrit, et succombe vers le troisième jour.

Au-dessous de 2 c³, tous les symptômes précédents s'atténuent, l'animal est malade, mais succombe rarement; il y a des alternatives de diarrhée.

Quand la dose atteint 1/2 centimètre cube, c'est-à-dire 0 gr. 005 de HgCl², l'animal ne présente rien de bien particulier; si elle est répétée pendant un certain temps, l'animal succombe à la suite d'un dépérissement progressif.

Il est regrettable que, comme plus haut, M. Prévost n'ait pas rapporté au kilogramme d'animal les doses injectées.

EXPÉRIENCE XV. — *Chienne 10 kilogr. Injection quotidienne dans la cuisse de 1 c³ de peptonate de mercure, chaque centimètre cube renfermant 0 gr. 005 HgCl², c'est-à-dire 1/2 milligramme par kilogr.*

Alternativement dans l'une et l'autre cuisse on injectait 1 c³ d'une solution de peptonate de mercure.

Au bout de huit jours, toutes les précautions antiseptiques étant prises chaque fois, l'animal ne présentait aucun signe objectif particulier. L'appétit était resté le même; l'aspect général de l'animal n'avait pas changé; le poids n'avait pas varié (10 kilogr.).

La chienne a servi depuis à des expériences physiologiques d'un autre ordre.

EXPÉRIENCE XVI. — *Chien 12 kilog. Injection quotidienne dans la cuisse de 1 c³. 2 d'une solution de pepto-*

nate de mercure, chaque centimètre cube renfermant 0,01 de HgCl^2 par c^3 , c'est-à-dire 0,001 par kilogr.

Comme dans l'expérience précédente, même mode opératoire. Au bout de 8 jours l'animal était moins gai, le poids du corps était tombé à 10 kilog. 850, l'appétit de l'animal était diminué. Diarrhée légère, mais l'animal se remet assez promptement.

EXPÉRIENCE XVII. — Chien 7 k. Injection dans la cuisse de 1 c^3 7 d'une solution de peptonate de mercure renfermant 0 gr. 04 de HgCl^2 par centimètre cube, c'est-à-dire 0,01 par kilogr.

L'injection dans la cuisse droite de 1 c^3 7 d'une solution de peptonate de mercure renfermant 0 gr. 04 de bichlorure par centimètre cube ne fut suivie pendant quelques heures d'aucun phénomène particulier; au bout de 4 heures environ, l'animal se mit à gémir et ses plaintes furent continues jusqu'au lendemain matin. A partir de 7 heures environ, l'animal est étendu au fond de sa cage, les plaintes sont très espacées, le corps commence à être froid et rigide.

Le lendemain, à midi, l'animal respire à peine; à midi et demi l'animal est mort, c'est-à-dire vingt-trois heures après l'injection.

A deux reprises l'animal a eu des selles sanguinolentes; pas de vomissements.

AUTOPSIE. — Le cœur est en *diastole*; pas d'ecchymoses dans les ventricules.

L'estomac est fortement congestionné avec une large eschare d'un diamètre de 3 centimètres environ. Tout l'intestin présente des ecchymoses par places; l'intestin grêle

montre des foyers hémorrhagiques. Quant au gros intestin, le rectum est dans toute son étendue d'une couleur rouge noirâtre très foncée.

Les reins sont fortement congestionnés, la substance médullaire rouge, hyperhémie, contraste avec la coloration pâle et blanchâtre de la substance corticale.

La vessie contenait à peine quelques centimètres cubes d'urine (1).

A la dose de 1/2 milligramme par kilogramme, le bichlorure de mercure en solution peptonique semble n'avoir aucune action sur l'état général de l'animal.

A la dose de 0 gr. 001 par kilogramme, on voit survenir de la diarrhée, l'appétit de l'animal diminue, il maigrit, mais se rétablit assez promptement.

A la dose de 0 gr. 005 par kilogramme, l'animal meurt en deux jours environ.

Si l'on arrive à la dose de 0 gr. 01 de bichlorure par kilogramme, aussitôt apparaissent des accidents, la mort survient dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection.

(1) L'étude des altérations rénales, pulmonaires, etc., sera le sujet d'un prochain travail.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE

Action du mercure sur la circulation.

L'étude la plus complète sur cette question a été faite par von Mering. Il s'est servi dans ses expériences du glycolate de mercure; il a particulièrement expérimenté sur des grenouilles, des lapins, des chats et des chiens.

Chez la grenouille, le cœur étant mis à nu est injecté d'une solution de glycolate de mercure.

Von Mering a vu le nombre des contractions diminuer d'une façon très sensible ainsi que leur intensité; finalement leur rythme normal est altéré.

Si on remplace la solution mercurielle par du sérum frais, le cœur se remet rapidement.

Si on laisse l'injection pendant un temps plus long, le cœur reste dans un état de contracture violente et c'est en vain qu'une nouvelle introduction de sérum frais peut être faite, le cœur reste immobile.

Chez les animaux à sang chaud, von Mering a vu la pression du sang diminuer ainsi que la fréquence du pouls.

Cette dernière manifestation ne se produit que lorsque la pression est depuis longtemps très basse.

La paralysie subite qui se produit montre que l'activité du cœur est directement influencée par le mercure, ce qui vient confirmer la diminution du pouls.

La diminution de pression ne dépendrait pas seulement de la paralysie de cœur, mais aussi d'une paralysie vasculaire.

Pendant on ne peut affirmer, dit-il, que, en dehors de l'action paralysante du cœur, les vaisseaux soient affectés, parce que le cœur, au moment où il n'y a plus d'augmentation de pression par excitation médullaire électrique, a subi lui-même un affaiblissement considérable.

En résumé, on observe : 1° diminution de fréquence des mouvements du cœur ; 2° arythmie ; 3° affaiblissement systolique ; 4° arrêt du cœur.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES XVIII ET XIX. — Au lieu du glycolate de mercure employé par von Mering, je me suis servi de bichlorure de mercure en solution chlorurée chez deux chiens.

Pour mieux voir les effets produits par le mercure sur la circulation, j'ai expérimenté sur un chien curarisé avec respiration artificielle et sur un autre auquel une injection d'atropomorphine avait été faite.

Chacun de ces chiens reçut 0 gr. 01 de sublimé par kilogramme. Entre chaque injection on laissait un intervalle de cinq minutes.

Les injections furent poussées dans la veine fémorale.

Les tracés obtenus, pris dans le bout central de l'artère carotide, ont montré une action lente se produisant au bout

d'un temps très long (deux heures environ) sur les vaisseaux, d'où une légère chute de pression de 1 centimètre cube de mercure au maximum à 1/2 centimètre cube d'abord.

Puis la pression continue à tomber jusqu'à 10 c³ de mercure.

Le cœur au bout d'un temps très long a des intermittences; à chacune la pression baisse brusquement. Ce phénomène est constant.

Le cœur, quand l'animal a reçu une injection d'atropomorphine, ne présente plus ces accidents; ceux-ci ont donc une origine nerveuse et dépendent d'une action du poison sur les pneumogastriques.

Pendant très longtemps, le cœur, comme la pression intravasculaire, reste absolument normal.

Même aux doses considérables où le mercure a été injecté dans ces deux cas (Chien curarisé 20 k. — 0,20 HgCl²; chien atropomorphiné 18 k. — 0,18 HgCl²), il n'y a pas à noter d'influence tout au moins apparente sur le système nerveux vaso-moteur; du moins les modifications de pression qui ont été observées peuvent être attribuées aux troubles cardiaques.

Dans un cas cependant, tout à la fin, de grandes ondulations vaso-motrices se manifestèrent chez celui des chiens qui avait reçu de l'atropine; peut-être est-ce sous l'influence de cet alcaloïde que ce phénomène s'est produit.

Les tracés ci-dessous montrent un exemple des phénomènes que j'ai observés.

TABLEAU I

*Chien curarisé. P. 20 k. Injection de 0 g. 20 Hg Cl² dans
la veine fémorale droite. — Pression dans le bout
central de l'artère carotide gauche.*

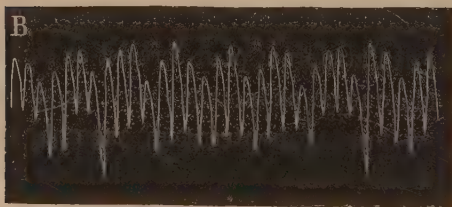
A



Pression normale = Hg 16 c³.

Pulsations = 108.

B

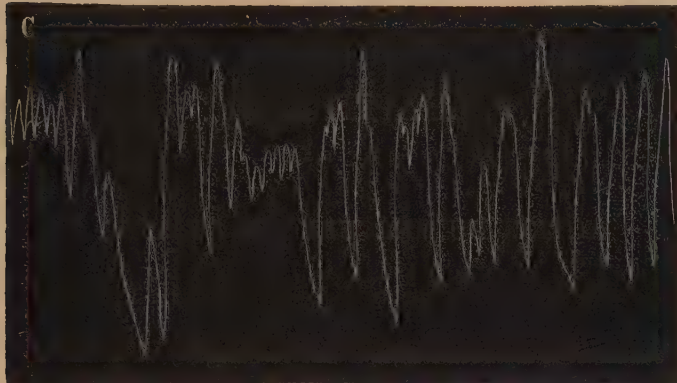


Pression après la 10^e injection de 1 c³ (0,01).

Pression = Hg 16 c³.

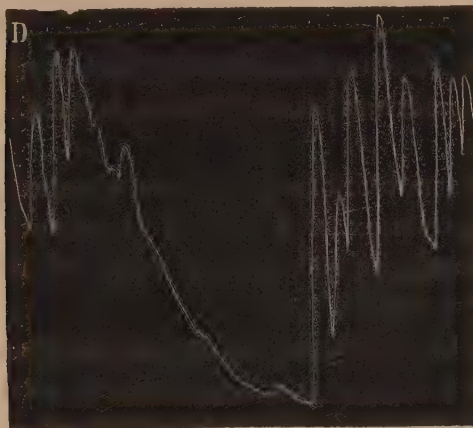
Pulsations = 102.

C



Pression après la 20^e injection de 0,01 Hg Cl² = 15 c³ Hg.
Ralentissement du cœur par action sur le pneumo-
gastrique.

D



Pression 20 secondes après la 20^e injection = 12 c³ Hg.
Le ralentissement augmente.

CHAPITRE III

ACTION DU MERCURE SUR LE SANG

Comment le mercure agit-il sur le sang ?

Comme le dit M. Hallopeau, les auteurs sont loin d'être d'accord sur les caractères objectifs que présente le sang.

Dans ses expériences sur des animaux, Bretonneau trouva le caillot mou et diffluent. Dumont en 1838 ne trouva pas de coagulation après avoir administré à un cheval du calomel jusqu'à provoquer des symptômes d'intoxication.

MM. Lemaire et Gélis constatèrent au contraire que le mercure ne produisait pas la diffluence du sang, mais bien sa plasticité.

Overbeck aurait toujours trouvé chez les animaux intoxiqués le sang veineux foncé et épais, le sang artériel très clair, se coagulant rapidement, le caillot se recouvrant d'une couenne épaisse.

Avec Polobetnow on arrive à des expériences plus complètes. Il fit agir sur le sang une solution de sublimé dans le sérum de cheval à la dose de 0 gr. 0014 par centimètre cube. Il a vu la destruction des globules caractérisée par leur déformation et la perte de leurs principes constituants

proportionnellement à la quantité de sublimé ; les globules blancs s'altéraient moins, leur noyau seul se troublait.

Malheureusement on ne peut conclure de ses résultats à ce qui se passe dans l'organisme, vu la quantité énorme de sublimé qu'il employait pour ses expériences.

M. Merget a vu sous l'influence d'une solution de sublimé corrosif presque tous les globules devenir sphériques. Les globules ne peuvent revenir à leur forme première ; ils perdent leur pigment proportionnellement à la quantité de sublimé employée.

M. Blarez a tout spécialement étudié cette action des sels de mercure. Il additionne de peptone mercurique une solution d'hémoglobine en quantité suffisante pour que le liquide surnageant le précipité soit complètement décoloré.

Le précipité recueilli sur un filtre, lavé avec soin, démontra qu'il contenait du mercure libre, du mercure combiné, que les éléments constitutifs de l'hémoglobine n'étaient pas complètement détruits ; le liquide qui surnageait le précipité contenait du mercure à l'état de sel.

L'albuminate de mercure lui donna des résultats identiques.

Soumettant ensuite une solution d'hémoglobine réduite à l'action du vide et de l'acide carbonique, il traita la solution d'hémoglobine réduite par de la peptone mercurique, les précipités se produisirent avec les mêmes caractères ; toutefois ils étaient plus foncés et se dissociaient beaucoup plus rapidement. Il est certain que les mercuriaux, lorsqu'ils sont à l'état de peptonates ou d'albuminates solubles dans le sérum, exercent une action décomposante sur l'hémoglobine, que cette dernière soit oxygénée ou non.

Dans 10 tubes semblables, il a placé une même quantité d'hémoglobine en solution et ajouté dans chacun 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 c³ d'un mélange de peptone mercurique (1 pour 3 d'eau); au bout de quelques heures la quantité de précipité, c'est-à-dire d'hémoglobine, était proportionnelle à la quantité de peptonate employée.

Dans une autre série d'expériences, il a vu que le mercure du peptonate entre presque en totalité, lorsqu'il est en petite quantité, en combinaison avec l'hémoglobine.

Les précipités mercuriels se dissolvent dans les chlorures alcalins en dissolution concentrée, et donnent tous les caractères de l'hémoglobine. C'est donc à tort qu'on a prétendu que le bichlorure ne donnait de précipité dans le sang qu'après avoir dédoublé l'hémoglobine en hématine et en principes albuminoïdes.

Gaspard, étudiant l'action du mercure sur des chiens, avait remarqué que le nombre des globules diminuait.

Gübler, expérimentant sur des lapins, a montré que le mercure à haute dose exerçait une action destructive sur les hématies; que même, les doses restant constantes, l'hypoglobulie était progressive, comme si le mercure s'accumulait dans l'économie; que les doses augmentant, l'hypoglobulie augmentait en proportion plus considérable que l'augmentation des doses.

M. Wilbouchewitch, dans un même ordre d'idées, a fait porter ses expériences sur des individus traités par la médication mercurielle avant et après le traitement et sur des animaux auxquels des préparations mercurielles étaient administrées. Je ne retiendrai de ses expériences que celles ayant rapport aux animaux. Traiter un syphilitique par le mercure, c'est améliorer son état; les conditions d'expéri-

mentation pour le genre de recherches que j'ai instituées sont dans ce cas défectueuses au plus haut point.

Chez le lapin, le mercure était donné sous forme de calomel à la dose de 0 gr. 02 et de 0 gr. 04 par voie stomacale; par voie hypodermique à la dose de 0.001 jusqu'à 0.005, sous forme de sublimé.

Il résulte de ses nombreuses expériences :

- 1° Que le mercure est hypoglobulisant;
- 2° Que, les doses restant constantes, l'hypoglobulie a toujours été progressive;
- 3° Que les doses augmentant, l'hypoglobulie a augmenté, mais en proportion plus considérable que l'augmentation des doses, ce qui semble bien prouver encore que le mercure s'accumulait;
- 4° Que le traitement cessant, l'hypoglobulie cessait aussi.

Keyes en Amérique a repris ces recherches, mais a expérimenté sur des syphilitiques.

Enfin tout récemment M. Gaillard, dans le laboratoire de M. le professeur Hayem, étudiant l'action du bichlorure et du proto-iodure de mercure, a vu, non seulement chez des syphilitiques mais encore chez les anémiques, le nombre des globules rouges augmenter jusqu'au 14^e jour de traitement, la richesse hémoglobique s'accroître jusqu'au 24^e jour, pour redescendre ensuite vers son chiffre primitif, mais en le dépassant toujours si on poursuit l'expérimentation pendant plusieurs semaines.

Pour cet auteur, le mercure peut être comparé aux métaux qui fabriquent l'hémoglobine.

Schlesinger a étudié aussi l'action des sels de mercure

administrés à petite dose et pendant un temps très long chez différents animaux. Il se servait d'une solution ainsi composée :

Eau distillée,	1000 c ³
Bichlorure de mercure,	0.50
Chlorure de sodium,	5.

1 centimètre cube renfermant ainsi 0 gr. 0005 HgCl².

De ses nombreuses expériences, il conclut que le mercure n'a aucune action sur l'hémoglobine, aux doses toutefois où ce médicament a été employé par lui.

Dans un autre ordre d'idées, Klemperer a été amené à rechercher si, sous l'influence de l'intoxication mercurielle aiguë ou chronique, les sels calcaires augmentaient dans le sang.

Il lui a été donné d'y rencontrer parfois une légère augmentation de calcium; il attribue ce phénomène à un défaut d'élimination; dans la majorité des cas, le calcium n'existait pas en quantité anormale.

M. le professeur Bouchard a pratiqué une analyse du sang chez un syphilitique mort à la suite de frictions mercurielles. L'urée et les matières extractives s'y rencontrent dans des proportions vraiment considérables.

C'est ainsi que, pour 1000 c³ de sang, il a trouvé 205,25 de résidu sec, sur lesquels 2,60 d'urée. Par rapport à l'état normal, c'est 17 fois plus d'urée.

Malheureusement, chez ce malade, une intoxication saturnine avait antérieurement produit une lésion chronique du rein. La lésion du rein dépendant de cette intoxication avait déjà produit un certain degré d'imperméabilité qui avait gêné l'élimination du mercure au fur et à mesure

de son absorption et provoqué l'intoxication mercurielle, malgré les faibles doses des préparations mercurielles employées.

« La détérioration de l'économie résultant de la syphilis et de la phtisie pulmonaire dont était atteint ce malade ont sans doute, dit M. Bouchard, aidé à l'action de ces causes de mort. »

Mais le mercure existe-t-il dans le sang? La question peut surprendre; cependant il faut arriver aux expériences encore récentes de M. Merget pour trouver une affirmation catégorique reposant sur des expériences précises.

Colson saignant des malades et dirigeant le jet de sang sur une lame de cuivre bien décapée aurait obtenu un amalgame caractéristique (?).

Cullerier et Ratier, reprenant les expériences de Colson, arrivèrent à un résultat négatif; Landerer (1847) et Hanselt (1849) auraient, au contraire, décelé le mercure dans le sang.

Chez deux chiens auxquels des injections sous-cutanées de peptonate de mercure avaient été faites pendant un certain temps, j'ai nettement caractérisé la présence du mercure dans le sang en employant le procédé si pratique de M. Merget, qui consiste essentiellement à traiter le sang à chaud par 1/15 de son poids d'acide azotique.

Au moyen d'un fil de cuivre immergé pendant douze heures, le papier au nitrate d'argent ammoniacal est impressionné d'une façon caractéristique.

RECHERCHES PERSONNELLES. — Jusqu'à un certain point, la numération des globules du sang peut donner une idée de l'action du mercure, mais la mesure de ce qu'on appelle

la capacité respiratoire est, à coup sûr, le meilleur moyen de se rendre compte des lésions que le globule peut éprouver sous l'influence du bichlorure de mercure.

J'ai d'abord voulu voir quelles étaient *in vitro* les modifications que des doses variables de sublimé pouvaient imprimer à la capacité respiratoire du sang et, de plus, si la destruction du sucre s'y trouvait arrêtée sous son influence.

1° *Action du bichlorure de mercure sur la capacité respiratoire du sang.*

Pour doser la capacité respiratoire du sang, j'ai eu recours au procédé de M. Gréhant par la pompe à mercure. Le principe de l'analyse repose sur ce fait que du sang, agité vivement en présence de l'air dans un flacon, absorbe son maximum d'oxygène en devenant subitement rutilant. Le sang, même putréfié, absorbe autant d'oxygène qu'à l'état frais, ainsi qu'il résulte des expériences de MM. Joly et Legerot, Regnard.

Je n'entrerai pas dans le détail des manipulations, je dirai seulement qu'au lieu du ballon employé par MM. Gréhant, Quinquaud, j'ai eu recours à l'appareil de M. le professeur Gautier, qui diminue considérablement la durée de la manœuvre de la pompe.

EXPÉRIENCE XX. — Dans six verres de Bohême, j'ai mis 100 c³ de sang défibriné qui furent placés dans un endroit frais pendant vingt-quatre heures (décembre 1891).

Le premier ne subit aucune addition ; dans les cinq autres, je mis respectivement 0 gr. 00025 ; 0 gr. 0005 ;

0 gr. 001 ; 0 gr. 002 ; 0 gr. 005 et 0 gr. 01 de bichlorure de mercure.

L'analyse, effectuée au bout de vingt-quatre heures, donna les résultats suivants :

	Sang défibriné	HgCl ²	Capacité respiratoire
1	100 c ³	0	26.2 0/0
2	»	0 gr. 00025	25.9 »
3	»	0 » 0005	25.2 »
4	»	0 » 001	24.7 »
5	»	0 » 002	24.2 »
6	»	0 » 005	24 »
7	»	0 » 01	24 »

A la dose de 1/4 de milligramme, le bichlorure de mercure diminue donc la capacité respiratoire du sang, sans toutefois que cette modification soit considérable.

2° Action du mercure sur la destruction du sucre dans le sang.

EXPÉRIENCE XXI. — Dans 6 verres de Bohême, j'ai mis 100 cc. de sang défibriné ; l'analyse de la glycose, faite immédiatement comme il est dit plus loin, donna le chiffre de 0 gr. 126 de glycose pour 100 centimètres cubes de sang ; les six verres furent mis dans une étuve à 38° ; le verre n° 1 ne fut additionné d'aucune substance ; dans les cinq autres, je mis respectivement 0,001, 0,005, 0,01, 0,05 de bichlorure de mercure dissous dans l'eau.

Au bout de douze heures, le dosage du sucre fut effectué et donna les résultats suivants :

	Glycose		HgCl ²	
Verre n° 1	0,035	—	0	perte 0,091
— n° 2	0,035	—	0,001	0,091
— n° 3	0,036	—	0,005	0,090
— n° 4	0,038	—	0,010	0,088
— n° 5	0,038	—	0,050	0,088

Ainsi, au moment où le dosage fut fait, le sang contenait 0 gr. 126 de glycose pour 100 cc. de sang ; au bout de douze heures, il n'en restait plus que 0 gr. 035. Il était donc disparu 0,091 de glycose. Dans les quatre autres verres renfermant 0 gr. 001 ; 0 gr. 005 ; 0 gr. 01 et 0 gr. 05 de bichlorure de mercure, la perte est de 0 gr. 091 ; 0 gr. 090 ; 0 gr. 088 ; et 0 gr. 088.

On voit donc qu'en présence de bichlorure de mercure, la destruction du sucre dans le sang a été fort peu entravée.

Etant donnés ces résultats, j'ai voulu voir quelles étaient chez l'animal les modifications apportées par l'injection intraveineuse de bichlorure de mercure en solution chlorurée.

Dans le chapitre de la toxicologie, on a vu qu'à la dose de 0,01 de HgCl² par kilog. la mort arrivait quelques heures après l'injection intraveineuse.

C'est dans ces conditions qu'a été faite l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE XXII. — Chien 12 kilog. Injection dans la veine saphène droite de 1 cc. d'une solution de sublimé à 10 pour 1000 (0,01 centigr. par kilog.).

La durée de l'injection a été de 60 minutes, soit cinq minutes d'intervalle entre chaque injection.

Prise de sang vingt-quatre heures avant l'expérience = 125 c³.

L'analyse a donné les chiffres suivants calculés pour 1000 gr. de sang :

ANALYSE I

Résidu fixe	246 gr.
Eau	754
Capacité respiratoire	279 c ³
Hémoglobine	146 gr.
Urée	0.16
Glycose	0.92

ANALYSE II

Volume prélevé quatre heures après l'injection = 125 c³.

Résidu fixe	236.10
Eau	763.90
Capacité respiratoire	261 c ³ ,4
Hémoglobine	137.7
Urée	0.24
Glycose	1.16

Si on compare les deux analyses, on voit que la capacité respiratoire tombe de 279 c³ à 261 c³ 4; que l'urée, qui était en quantité normale, atteint le chiffre de 0 gr. 24; enfin, la quantité de glycose, qui était de 0 gr. 92, arrive au chiffre de 1 gr. 16, en même temps que le résidu fixe tombait de 246 grammes à 236 gr. 10.

EXPÉRIENCE XXIII. — *Chien*, 10 kilog. *Injection dans la veine saphène droite de 5 c³ d'une solution de sublimé à 10 pour 1000, c'est-à-dire 0 gr. 005 par kilog.*

La durée de l'injection a été de vingt-cinq minutes, soit cinq minutes d'intervalle entre chaque injection.

Deux jours avant l'expérience, une prise de sang de 135 c³ avait été faite dans l'artère fémorale gauche.

L'analyse a donné les chiffres suivants calculés pour 1000 grammes de sang :

ANALYSE I

Résidu fixe	186 gr.
Eau	814
Capacité respiratoire	264c ³ ,48
Hémoglobine	139.02
Urée	0.23
Glycose	0.80

ANALYSE II

Volume prélevé deux jours après l'injection.

Résidu fixe	179 gr.
Eau	821
Capacité respiratoire	248 c ³ ,520
Hémoglobine	130.8
Urée	1.10
Glycose	3.07

EXPÉRIENCE XXIV. — *Chien*, 25 kilog. *Injection dans la veine saphène droite de 6 c³ 2 d'une solution de bichlorure de mercure à 10 pour 1000, c'est-à-dire 0 gr. 00025 par kilog.*

La durée de l'injection a été de trente minutes, soit cinq minutes d'intervalle entre chaque injection.

Prise de sang vingt-quatre heures avant l'expérience = 150 c³.

L'analyse a donné les chiffres suivants calculés pour 1000 gr. de sang :

ANALYSE I

Résidu fixe	261 gr.
Eau	739
Capacité respiratoire	270 c ³ 7
Hémoglobine	143
Urée	0.23
Glycose	0.72

ANALYSE II

Volume prélevé trois jours après l'injection du bichlorure :

Résidu fixe	221 gr.
Eau	779
Capacité respiratoire	258 c ³ 4
Hémoglobine	136
Urée	1.33
Glycose	2.04

Dans ces trois analyses, les modifications imprimées au sang par l'introduction du mercure sont identiquement les mêmes.

On constate : diminution de l'hémoglobine et, par conséquent, de la capacité respiratoire du sang; diminution du résidu fixe, d'où hydrémie; augmentation considérable de l'urée ainsi que du glycose.

L'explication de ces faits est donnée, comme on le verra

plus loin, par l'analyse des excréta urinaires. A la suite de l'intoxication mercurielle aiguë, il se produit toujours de l'oligurie, même de l'anurie; il y a par conséquent dans l'organisme une quantité d'eau beaucoup plus considérable qui est retenue. Ce sont là des phénomènes semblables à ceux que l'on rencontre dans l'urémie.

PROCÉDÉ DE DOSAGE DU SUCRE DANS LE SANG

J'ai eu recours à un procédé assez semblable à celui de Rohmann, indiqué par M. Arthus dans les Archives de physiologie. Le dosage du sucre comprend trois séries d'opérations qu'il décrit ainsi : 1° Epuisement du sang; 2° Précipitation des substances albuminoïdes entraînées; 3° Titration de l'extrait sucré.

I. — Dans 350 à 400 c³ d'eau distillée portée à l'ébullition, on projette d'un seul coup 50 c³ de sang additionnés de 5 c³ d'acide acétique à 1 0/0. On fait bouillir quelques instants. On filtre et on exprime le coagulum.

On fait bouillir dans 300 c³ d'eau additionnés de 5 c³ d'acide acétique à 1 0/0 le filtre et le coagulum après avoir finement divisé ce dernier; on filtre et on exprime. On fait subir au coagulum une fois encore ce même traitement et on réunit les eaux d'épuisement.

1° Il faut projeter brusquement tout le sang dans l'eau bouillante pour obtenir un coagulum facile à séparer par un filtre, sinon on aurait un précipité limoneux et difficile à séparer du liquide.

2° L'expression du coagulum permet d'enlever du premier coup la presque totalité du sucre.

3° L'addition d'acide acétique aux liqueurs des deuxième et troisième épuisements est une condition indispensable pour obtenir des liqueurs claires et fluides. Il ne modifie en aucune sorte les chiffres trouvés pour le sucre; de plus, le virage qui indique la fin de la réduction dans le titrage est plus net.

4° Il suffit de trois épuisements et de trois expressions.

II. — L'emploi trois fois répété d'acide acétique donne une liqueur colorée en brun et chargée de substances albuminoïdes. A l'ébullition, cette liqueur abandonne un coagulum floconneux peu abondant et devient parfaitement claire. On filtre,

on épuise le coagulum à l'eau bouillante, on réunit le filtrat aux eaux de lavage. Ce liquide renferme encore un peu de substances albuminoïdes dont on se débarrasse par l'acétate de fer suivant le procédé d'Hofmeister.

Les 900 ou 1000 c³ de liquide sont concentrés par l'ébullition jusqu'à 300 c³ environ. Après refroidissement on ajoute 5 centimètres cubes d'une solution saturée d'acétate de soude, et une petite quantité d'une solution étendue de perchlorure de fer. On neutralise presque complètement (en conservant une très légère réaction acide) par une solution étendue de soude. On fait bouillir. Le sel ferrique ramené à l'état de sous-sel se précipite, entraînant les dernières traces de substances albuminoïdes. On sépare le précipité pour le filtrer et on le lave à l'eau bouillante. L'addition au liquide d'une goutte d'acide acétique et d'un peu de ferrocyanure de potassium permet de constater que la liqueur ne renferme plus ni substances albuminoïdes, ni sels ferriques en solution.

On concentre alors la liqueur jusqu'à 200 c³. On *neutralise* exactement.

III. — Les procédés de dosage du sucre dans les liqueurs sucrées consistent essentiellement à déterminer la quantité de liqueur sucrée nécessaire pour réduire un volume donné de liqueur cupro-potassique. Il se forme un précipité d'oxydure cuivreux ; la fin de la réduction est difficile à saisir, lorsque la liqueur provient du sang. On peut éviter la formation de ce précipité en ajoutant à la liqueur cupro-potassique une forte proportion de potasse ; la réduction est terminée lorsque la liqueur est décolorée ; mais le virage est souvent difficile à saisir exactement.

M. Causse a indiqué le principe d'un procédé permettant de doser le sucre d'un liquide quelconque par la simple observation de la décoloration d'une liqueur cupro-potassique. Il y ajoute du ferro-cyanure de potassium, lequel est sans action sur le sel de cuivre et empêche la précipitation de l'oxyde cuivreux. On arrive, par ce procédé, à déterminer la richesse d'une liqueur sucrée à 0 gr. 005 près.

La liqueur employée est la suivante :

Liqueur cupro-potassique formule de Violette	125 c ³
Ferro-cyanure de potassium.	2 gr. 50
Eau distillée	875 c ³

La proportion de ferro-cyanure doit être rigoureusement constante.

CHAPITRE IV

ACTION DU MERCURE SUR L'APPAREIL DIGESTIF

Le mercure absorbé par l'organisme a une action toute particulière sur les glandes qui entrent dans la constitution anatomique du tube digestif ou qui, lui étant annexées, y déversent les produits sécrétés, concourant ainsi aux phénomènes dont il est le siège.

Ces différents phénomènes sont dus à des ferments solubles qu'on considère généralement comme des matières albuminoïdes, mais dont la composition chimique est très imparfaitement connue.

Placés dans des milieux appropriés, ils possèdent le pouvoir de transformer, de dissoudre certaines substances organiques. Ce sont des *diastases*.

C'est M. Pasteur qui pour la première fois s'est servi comme terme générique du mot *diastase* pour désigner ces ferments.

Le mot *diastase*, créé par Payen et Persoz, servait et sert encore à désigner le ferment soluble extrait de l'orge germée.

Les différentes diastases qu'on rencontre chez l'homme sont :

L'*amylase* ou les amylases salivaire et pancréatique qui déterminent la saccharification de l'amidon ;

La *présure* ou *ferment lab* qui détermine la coagulation de la caséine ;

La *pepsine* et la *trypsine* qui amènent la peptonisation des albuminoïdes ;

L'*invertine* ou *sucrase* de Duclaux, renfermée dans l'intestin grêle, qui transforme le sucre de canne en glycose et lévulose.

Je vais examiner successivement l'action du mercure sur certaines de ces diastases.

I

1° *Action du mercure sur la diastase salivaire.*

C'est Leuchs qui le premier signala la propriété de la salive de saccharifier l'amidon, puis vinrent les recherches de Schwann, de Sébastien et surtout celles de Mialhe qui démontra que l'amidon était primitivement converti en dextrine et que la saccharification de l'amidon cuit était plus rapide que celle de l'amidon cru.

Mialhe réussit même à retirer de la salive un corps possédant à un très haut degré les mêmes propriétés que la diastase de l'orge germée, qu'il appela diastase salivaire.

L'amylase a été décelée dans le suc pancréatique par Bouchardat et Sandras ; depuis elle a été retrouvée dans le foie, dans l'urine.

Il sera parlé de cette diastase lorsqu'on examinera l'action du suc pancréatique.

Enfin M. Bourquelot a trouvé l'amylase dans le liquide salivaire de certains mollusques. Comparant l'action de la diastase salivaire de certains intertérés, celle de la diastase du malt et celle de la salive humaine sur l'amidon, cet

auteur a constaté que les pouvoirs réducteurs acquis par cet hydrate de carbone sont exprimés par les mêmes chiffres.

Ces ferments diastasiques, quoique d'origine diverse, sont donc identiques.

Quelle est l'action du bichlorure de mercure sur la salive?

Différents auteurs avaient recherché avec des succès divers le mercure dans la salive de syphilitiques traités (Thomson, Pereira, Gmelin, Andouard); les recherches de MM. Pouchet et Brasse ont définitivement résolu la question.

Le mercure se rencontre toujours dans la salive des malades soumis à un traitement mercuriel.

Pour évaluer le pouvoir saccharifiant de la salive sur l'empois d'amidon, on peut employer l'eau iodée ou la liqueur de Fehling. J'ai eu recours à la liqueur de Fehling, car, ainsi que le fait remarquer M. Bourquelot, l'eau iodée peut renseigner sur les progrès de la saccharification d'un empois, mais seulement dans les premières phases de la réaction. Lorsqu'on ajoute de l'eau iodée à de l'empois liquide, au moment où on vient de la mélanger à une solution aqueuse de diastase, on obtient un liquide bleu; au bout d'un certain temps, si on répète l'expérience, le liquide prend une teinte violacée, puis on obtient du rouge, du jaune, après quoi l'eau iodée ne détermine plus de coloration, alors pourtant que la réaction diastasique est loin d'être terminée.

J'ai établi deux séries d'expériences :

EXPÉRIENCE XXVI. — On met à l'étuve à 38° pendant deux heures trois tubes A, B, C, renfermant :

Eau amidonnée à 1 0/0 10 c³

Salive 2 c³

Le tube B renferme en plus 0 gr. 005 de bichlorure de mercure, le tube C est additionné de 0 gr. 01 de bichlorure.

Au bout de deux heures, le contenu des trois tubes étant filtré, le volume du liquide obtenu est porté à 50 c³.

Pour réduire 1 c³ de liqueur de Fehling, il a fallu :

9 c³,5 du tube A

11 c³, du tube B

14 c³, du tube C

L'expérience répétée une seconde fois avec une salive différente, mais dans les mêmes conditions, donna les résultats suivants :

9 c³,2 du tube A

13 c³,2, du tube B

16 c³, du tube C

réduisirent 1 c³ de liqueur de Fehling.

Le bichlorure de mercure aux doses de 0 gr. 005 et de 0 gr. 01 ralentit le pouvoir saccharifiant de la salive sur l'amidon.

EXPÉRIENCE XXVII. — J'ai pris 5 malades syphilitiques, indemnes de tout traitement mercuriel au moment de leur entrée à l'hôpital; j'ai examiné le pouvoir saccharifiant de leur salive avant l'absorption de tout médicament, et au bout de huit jours de traitement mercuriel, me pla-

çant pour recueillir la salive dans des conditions aussi identiques que possible.

Les proportions d'eau amidonnée et de salive étant les mêmes que dans les expériences précédentes et le contenu des tubes étant porté à 50 c³, il a fallu pour réduire 1 c³ de liqueur de Fehling les volumes suivants :

Malades	Avant	Après
N° 1	13 c ³ ,7	13 c ³
N° 2	12 c ³ ,2	14 c ³
N° 3	12 c ³ ,2	12 c ³ ,2
N° 4	13 c ³ ,5	9 c ³ ,5
N° 5	13 c ³ ,5	7 c ³ ,2

Chez les malades 1 et 3, les résultats sont sensiblement les mêmes, le malade 2 présente une légère diminution du pouvoir saccharifiant, les malades 4 et 5 présentent au contraire une augmentation notable de cette propriété. Le pouvoir saccharifiant de la salive semble donc devoir augmenter.

Enfin il m'a été donné de procéder à des recherches du même ordre chez un malade atteint de salivation mercurielle et entré dans le service de M. le professeur Fournier pour cette affection.

En opérant comme plus haut et en portant à 50 c³ le volume du mélange, il n'en a fallu que 3 c³ pour réduire 1 c³ de liqueur de Fehling.

Au bout de 11 jours d'un traitement approprié, il fallait 8 c³,5 d'un mélange provenant d'une nouvelle expérience pour réduire 1 c³ de liqueur de Fehling.

Le pouvoir saccharifiant de la salive avait donc notablement diminué.

Chez ces 6 malades la présence du mercure avait été décelée dans la salive.

Chez les malades soumis à un traitement mercuriel, le pouvoir saccharifiant de la salive se trouve augmenté.

Il y a donc contradiction absolue entre les deux genres d'expériences.

Dans les deux derniers cas, la salive se trouve sécrétée dans des conditions morbides. Claude Bernard avait déjà remarqué que dans la salivation mercurielle, la salive avait une activité plus considérable qu'à l'état normal.

C'est qu'ici l'intervention des ferments est manifeste. Dans la bouche d'un malade d'où la salive s'écoule d'une façon lente mais continue, qui est le siège d'une inflammation considérable, les ferments se développent avec la plus grande facilité.

2° Action du mercure sur la diastase pancréatique (amylase de Duclaux).

La fonction physiologique du pancréas consiste principalement dans la transformation des matières amylacées et albuminoïdes.

Ce furent Valentin en 1844, Bouchardat et Sandras en 1845, qui découvrirent les premiers l'action du suc pancréatique sur les matières amylacées.

Ils retirèrent même du suc pancréatique une substance particulière, une diastase qui n'était autre que ce que M. Duclaux appelle *amylase*.

Comme la salive, le suc pancréatique transforme l'amidon en un mélange de dextrine et de maltose, l'hydratation de l'amidon se faisant toujours par phases successives.

J'ai procédé à la saccharification de l'empois d'amidon en ayant recours à une macération aqueuse de pancréas de porc.

Pour obtenir cette macération, on triture dans un mortier un pancréas de porc, préalablement divisé en morceaux d'un faible volume; on laisse en contact pendant une heure à la température de 38° avec de l'eau.

La macération ainsi obtenue est filtrée.

EXPÉRIENCE XXVIII. — J'ai mis dans une étuve à 38° pendant une heure 6 matras A, B, C, D, E, F renfermant :

Macération de pancréas	10 c ³ .
Empois d'amidon à 1 0/0	90 c ³ .

Le premier matras sert de témoin, les cinq autres renferment en plus : B, 0 gr. 01; C, 0 gr. 02; D, 0 gr. 03; E, 0 gr. 04; F, 0 gr. 05 de bichlorure de mercure en solution à 10 0/00.

Au bout d'une heure, on retire les matras de l'étuve, on filtre leur contenu, on procède au dosage du liquide filtré au moyen de la liqueur de Fehling.

Pour réduire 10 c³ de liqueur de Fehling, il a fallu employer :

Du matras A	8 c ³ , 7
— B	8 c ³ , 9
— C	9 c ³ , 1
— D	10 c ³ .
— E	10 c ³ , 5
— F	12 c ³ .

Le bichlorure de mercure diminue donc le pouvoir saccharifiant du suc pancréatique.

M. Abelous, dans un travail sur l'action des antiseptiques à l'égard du ferment saccharifiant du pancréas, a constaté que les doses *antizymotiques*, c'est-à-dire suffisantes pour empêcher l'action saccharifiante du ferment, sont supérieures aux doses *antiseptiques*, c'est-à-dire qui peuvent arrêter le développement des bactéries.

Il donne pour le sublimé comme dose antiseptique pour 100 le chiffre de 0,008 et comme dose antizymotique celui de 0,05. Ce qui est en désaccord avec mes résultats.

J'ai procédé alors à l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE XIX. — Dans cinq matras j'ai introduit respectivement 5 centimètres cubes d'une solution de sublimé à 10 pour 1000 et des quantités variables de macération pancréatique, la quantité d'empois d'amidon restant constante, comme le montre le tableau ci-dessous :

	Macération pancréatique	Sublimé	Empois à 10/0
A.....	2 c ³	0 gr. 05	90 c ³
B... ..	4 c ³	0 gr. 05	90 c ³
C.....	6 c ³	0 gr. 05	90 c ³
D.....	8 c ³	0 gr. 05	90 c ³
E.....	10 c ³	0 gr. 05	90 c ³

Au bout de vingt-quatre heures de séjour à l'étuve à la température de 38°, il a fallu pour réduire 10 c³ de liqueur de Fehling les quantités suivantes de liquide filtré :

A = 18 c³.

B = 14 c³.

C = 14 c³.

D = 14 c³.

E = 12 c³.

Le bichlorure de mercure jusqu'à la dose de 0 gr. 05 ne s'oppose pas à la saccharification de l'empois d'amidon, il a seulement une action retardante sur cette saccharification.

La pancréatine, telle qu'on l'emploie en thérapeutique, est loin d'avoir au point de vue de la saccharification un pouvoir aussi considérable que le liquide provenant de la macération même du pancréas.

Néanmoins, pour compléter mes recherches, j'ai étudié l'action du bichlorure de mercure sur cette substance.

EXPÉRIENCE XXX. — Dans six matras j'ai mis 90 c³ d'empois d'amidon à 1 0/0, 0 gr. 20 de pancréatine et 0 gr. 01 ; 0 gr. 02 ; 0 gr. 03 ; 0 gr. 04 ; 0 gr. 05 ; 0 gr. 10 de sublimé en solution aqueuse à 10 pour 1000 ; dans un 7^e il ne fut pas introduit de mercure. Le tout fut mis à l'étuve à 38° pendant 12 heures.

Pour réduire 10 c³ de liqueur de Fehling il a fallu les volumes suivants du liquide filtré :

A	0	(HgCl ²)		16 c ³
B	0 gr. 01	»		18 c ³
C	0 gr. 02	»		18 c ³
D	0 gr. 03	»		21 c ³ ,7
E	0 gr. 04	»		22 c ³
F	0 gr. 05	»		22 c ³
G	0 gr. 10	»		22 c ³

En résumé, le bichlorure de mercure, aux doses où il est généralement employé en thérapeutique, n'entrave pas l'action saccharifiante de la diastase pancréatique.

II

Action du mercure sur la pepsine pancréatique (trypsine).

En plus de son pouvoir saccharifiant, le suc pancréatique possède la propriété de transformer les matières albuminoïdes en peptones.

Eberle en 1834 reconnut le premier le pouvoir fluidifiant du suc pancréatique; mais ce sont deux physiologistes, Purkinje et Pappenheim, qui démontrèrent en 1835 l'action sur les substances albuminoïdes d'une infusion de pancréas. Ces faits restés ignorés, voire même contestés, furent de nouveau mis en évidence par Claude Bernard en 1856 et Corvisart en 1857. Mais, pour le premier, il fallait que les substances albuminoïdes eussent déjà subi l'action du suc gastrique, pour Corvisart au contraire le suc pancréatique avait une action propre. Un certain nombre de physiologistes crurent devoir attribuer la dissolution des matières azotées à la putréfaction, et parmi eux Keferstein et Hallwachs, O. Frenke.

Mais les expériences de Meisser, Schiff, Vulpian démontrèrent que la putréfaction n'avait dans ce cas aucun rôle. Ces divergences si profondes provenaient de ce que le pouvoir digestif du suc pancréatique ne se manifeste qu'après les repas, au moment de la pleine digestion.

On a donné à ce ferment particulier le nom de *trypsine*.

Dans mes recherches j'ai examiné son action sur le lait et sur la fibrine, en présence de bichlorure de mercure.

1° Action sur le lait.

La caséine est une matière albuminoïde dont la digestion est tout particulièrement dévolue au suc pancréa-

tique. Ce fait, connu de Claude Bernard, a été plus récemment étudié par W. Roberts et M. Duclaux.

A l'inverse de ce qui se passe pour le suc gastrique, qui, lui, coagule le lait à la température de 38°, le suc pancréatique ne le coagule pas; le lait prend seulement une couleur gris jaunâtre.

EXPÉRIENCE XXXI. — W. Roberts, pour évaluer la valeur de la trypsine ou pepsine pancréatique, mesure le temps nécessaire à la formation de la *métacaséine* dans une quantité déterminée de lait. Il appelle métacaséine le premier produit insoluble coagulable à la chaleur qui se forme par la réaction de la trypsine sur le lait frais. Ce coagulum disparaît quand le lait est entièrement peptonisé sous l'influence d'une quantité de trypsine plus considérable que celle qui a occasionné le premier précipité.

Pour évaluer la valeur de ce ferment, il emploie la formule suivante :

$$T = \frac{50 \text{ c}^3}{p} \times \frac{5}{m}$$

dans laquelle si p représente un volume connu de la solution pepsique, m le temps exprimé en minutes pendant lequel se fait la transformation de 50 c³ de lait, on obtient l'activité du ferment au bout de cinq minutes, c'est-à-dire T .

On prélève, dans une durée de trois à six minutes, de petites portions de liquide et on examine s'il y a ou s'il n'y a pas de précipitation à l'ébullition et au bout de combien de temps elle se produit.

Dans six matras A, B, C, D, E, F, on met :

Lait frais	50 c ³
Eau distillée	50 c ³
Pancréatine	0.02

Dans les cinq derniers on ajoute 0 gr. 01; 0.02; 0.03; 0.04; 0.05 de bichlorure de mercure.

Chaque flacon est porté à l'étuve à 38°.

On en prélève au bout de cinq minutes 10 c³ qui furent portés à l'ébullition.

Il suffit de se reporter au tableau suivant pour voir, dans ces conditions, quelles ont été les modifications apportées par le mercure.

	Température	Volume du liquide pancréatique	Début de la coagulabilité	Valeur du T.
A	38°	10 c ³	après 3 min.	83.3
B	»	»	» 3	83.3
C	»	»	» 3 1/2	74.2
D	»	»	» 4 1/2	55.5
E	»	»	» 6	41.6
F	»	»	» 6 1/2	36.1

Le bichlorure de mercure même à la dose de 0 gr. 05 n'entrave pas l'action de la trypsine sur le lait; il donne lieu seulement à un ralentissement.

Dans le cas particulier où j'ai appliqué la méthode de Roberts, je n'avais pas, à vrai dire, à juger la valeur du ferment peptonique de plusieurs sucs pancréatiques, ce qui est le but de l'auteur pour l'emploi de son procédé. Ici j'expérimentais avec un même suc pancréatique; néanmoins, le fait d'y avoir ajouté des quantités différentes de sublimé ramène l'expérience dans ces mêmes conditions.

EXPÉRIENCE XXXII. — L'expérience précédente ne montre que les premières phases de la digestion du lait sous l'influence du ferment pancréatique.

J'ai voulu examiner cette même action au bout d'une période de douze heures avec des quantités de bichlorure de mercure égales à celles employées dans la précédente expérience, c'est-à-dire comment la transformation de la caséine en peptone se comportait en pareil cas.

La caséine est d'abord obtenue par coagulation, au moyen d'un acide, elle est ensuite dissoute dans une solution alcaline.

Dans six matras je mets une même quantité de caséine dissoute et 0 gr. 20 de pancréatine avec une quantité d'eau suffisante pour former un volume de 100 c³.

Le tout est porté à l'étuve à 38° pendant douze heures; le premier matras ne contenait pas de mercure. Après précipitation des matières albuminoïdes dissoutes, autres que les peptones, dans le liquide filtré, la réaction du biuret fut très facilement obtenue dans les six matras.

Le bichlorure de mercure, aux doses employées dans cette expérience, n'arrête pas la transformation de la caséine en peptone.

Pour plus d'exactitude, j'ai procédé au dosage des peptones en modifiant un peu les procédés donnés par Koenig et Denaeyer.

Les peptones, qui, comme on le sait, constituent le produit ultime de la digestion tant pepsique que pancréatique, possèdent comme caractère commun d'être coagulables par l'alcool, solubles dans l'eau, incoagulables par l'acide azotique, la chaleur, et de ne pas précipiter par le cyanure jaune de potassium, l'acétate de plomb, etc.

Le dosage d'une solution contenant des peptones, basée sur l'intensité de coloration que donne le réactif de Piotrowski (sulfate de cuivre et potasse), est sujet à de nombreuses chances d'erreur.

D'après cette méthode, en effet, on juge de la richesse d'un liquide en peptones en ajoutant des quantités égales du réactif de Piotrowski dans le produit de la digestion et dans des solutions titrées de peptones; c'est le procédé qu'indiquent Jaworski et Gluzinski pour le suc gastrique.

Pour séparer les matières albuminoïdes solubles et les peptones, Kœnig, dans son procédé de dosage, ajoute au liquide provenant d'une digestion pancréatique ou d'une solution de peptones du commerce de l'acétate ferrique. (On emploie généralement une solution concentrée d'acétate de soude et on ajoute une solution de perchlorure de fer officinal à 5 0/0.)

Il se produit dans ces conditions un précipité renfermant les matières albuminoïdes (syntonines, propeptones). Les peptones, non précipitées dans ces conditions, se trouvent dans le liquide filtré.

Cé liquide évaporé de manière à le ramener à un faible volume est précipité par l'acide phosphotungstique (Kœnig) ou encore au moyen du réactif de Scheibler (1).

On peut également employer le réactif proposé par Denaeyer (2).

On opère en milieu acide.

(1) Réactif de Scheibler.

Tungstate de soude.	10 grammes.
Eau.	100 »
Acide phosphorique.	Q. S.
jusqu'à légère acidité.	

(2)	Tungstate de soude.	50 grammes.
	Eau distillée bouillante.	1000 —
	Acide phosphorique.	100 —
	Acide chlorhydrique.	150 —

Ce dernier acide ne doit être ajouté qu'après refroidissement après vingt-quatre heures de repos.

Les peptones ainsi précipitées peuvent être dosées après dessiccation à l'étuve, au moyen de la chaux sodée; il suffit de multiplier le chiffre d'azote trouvé par 6 gr. 41 pour avoir le poids des peptones pour 100.

On peut également procéder comme l'indique Denaeyer et c'est cette dernière partie de son procédé que j'ai employée.

Le phosphotungstate acide de soude précipite la peptone, on décante la plus grande partie du liquide clair, puis on jette le précipité sur un filtre de Schleicher préalablement taré; on lave le précipité avec de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique; on porte le précipité à l'étuve et on le pèse après refroidissement.

On calcine le précipité et le filtre jusqu'à incinération totale du filtre et de la matière organique. On déduit leur poids de celui du précipité sec dont on a retranché le poids du filtre. La différence représente le poids de la peptone précipitée.

EXPÉRIENCE XXXIII. — Dans six matras je mets des volumes égaux de caséine dissoute avec:

0 gr. 20 pancréatine.

100 c³ eau.

Le tout est porté à l'étuve à 38° pendant douze heures. Le premier matras ne contient pas de mercure, les cinq autres renferment 0 gr. 01; 0 gr. 02; 0 gr. 03; 0 gr. 04; 0 gr. 05 de sublimé.

Voici les résultats que j'ai obtenus :

A	0	HgCl ²	0 gr. 98	peptones.
B	0 gr. 01	»	0 gr. 83	»
C	0 gr. 02	»	0 gr. 747	»
D	0 gr. 03	»	0 gr. 74	»
E	0 gr. 04	»	0 gr. 728	»
F	0 gr. 05	»	0 gr. 713	»

Le bichlorure de mercure à dose thérapeutique n'arrête pas l'action peptonisante de la trypsine sur la caséine.

2° Action sur la fibrine.

J'ai pratiqué les mêmes recherches sur la fibrine en me servant du procédé indiqué pour le dosage de la pancréatine officinale.

On introduit dans un petit flacon à large ouverture :

Fibrine de porc lavée et essorée.	10	gr.
Pancréatine.....	0.20	
Eau distillée.....	60	c ³

On place le flacon dans une étuve à 50°, on fait digérer pendant douze heures en ayant soin d'agiter de temps en temps.

10 c³ de la liqueur refroidie et filtrée ne devront pas se troubler par l'addition de 20 à 30 gouttes d'acide azotique. L'acide est ajouté goutte à goutte.

EXPÉRIENCE XXXIV. — Dans six flacons j'ai mis en présence le mélange de fibrine et de pancréatine dans les proportions que je viens d'indiquer; les cinq derniers ren-

fermaient respectivement 0 gr. 01 ; 0,02 ; 0,03 ; 0,04 ; 0,05 de bichlorure de mercure. Au bout de douze heures de séjour à l'étuve à 50°, 10 c³ furent prélevés dans chaque flacon et après filtration traités par l'acide azotique. Seul, le premier flacon, dans lequel on n'avait pas introduit de mercure, ne donna pas de précipité.

Après précipitation des matières albuminoïdes solubles par l'acétate de soude et le perchlorure de fer, la réaction du biuret fut cependant obtenue dans les autres flacons.

La peptonisation s'était donc effectuée, mais moins rapidement que dans le flacon témoin, puisque l'acide azotique décelait la présence de fibrine incomplètement peptonisée.

Le bichlorure de mercure même à la dose de 0 gr. 05 n'arrête pas l'action de la trypsine sur les matières albuminoïdes à 50°. Son action est simplement retardante.

EXPÉRIENCE XXXV. — L'expérience fut répétée à la température de 38° et amena, dans les mêmes conditions que plus haut, aux mêmes conclusions, sauf pour le premier flacon où la peptonisation n'était pas complète.

En effet, à la température de 50° la pancréatine acquiert son maximum d'action ; j'ai opéré dans le deuxième cas à la température de 38° qui se rapproche beaucoup mieux des conditions physiologiques.

EXPÉRIENCE XXXVI. — J'ai, pour plus de rigueur, procédé au dosage des peptones formées dans ces conditions (38°), le procédé de dosage est le même que celui que j'ai déjà employé dans le cas de la caséine.

Voici les résultats que j'ai obtenus :

A	0	HgCl ²	1.545	peptone
B	0.01	»	1.520	—
C	0.02	»	1.290	—
D	0.03	»	0.845	—
E	0.04	»	0.832	—
F	0.05	»	0.830	—

Chaque flacon renfermant 5 grammes de fibrine, 0 gr. 10 de pancréatine et 30 c³ d'eau avait été mis à l'étuve à 38° pendant douze heures.

Le bichlorure de mercure à dose thérapeutique n'arrête donc pas l'action de la trypsine sur la fibrine à 38°.

III

Action du mercure sur la pepsine

La diastase active du suc gastrique est la pepsine dont l'action caractéristique est la modification particulière qu'elle fait éprouver aux matières albuminoïdes en présence d'une faible proportion d'acide chlorhydrique.

Les peptones constituent les produits ultimes de la digestion pepsique des matières albuminoïdes, fibrine ou albumine.

Les pepsines qu'on rencontre dans le commerce présentent, au point de vue de leur aspect physique, diverses formes connues sous le nom de *pepsine en paillettes*, qui est un produit jaune en écailles demi-transparentes; de *pepsine extractive*, plus ou moins foncée, à odeur un peu plus forte que la pepsine en paillettes; de *pepsine amy-*

lucée, poudre blanchâtre à odeur faible, qui est un mélange de pepsine et d'amidon auquel on ajoute un peu d'acide tartrique; de *pepsine saccharure*, dans laquelle l'amidon est remplacé par du sucre de lait (Scheffer); enfin de *pepsine liquide*, obtenue par une solution de pepsine dans la glycérine.

Ces produits varient avec le nom des industriels.

J'ai eu recours à une pepsine extractive ayant pour titre 50, que je dois à l'obligeance de M. Portes, pharmacien en chef de l'hôpital Saint-Louis.

La digestibilité des pepsines est évaluée d'après ce qu'on est convenu d'appeler leur titre, c'est-à-dire par la valeur numérique qui représente le poids de fibrine qu'elles sont capables de peptoniser, de transformer en un produit soluble non précipitable par l'acide azotique.

Le titre 50 veut dire que 50 grammes de fibrine doivent être peptonisés par un gramme de pepsine.

Pour voir l'action produite par le mercure sur la pepsine, j'ai eu recours au procédé de dosage indiqué par le Codex français qui est le suivant :

On met dans un petit flacon :

10	grammes	fibrine de porc
0.60	—	acide chlorhydrique
0.60 c ³	—	eau distillée
0.20	—	pepsine extractive

Le tout est porté à l'étuve à 50° pendant six heures, on agite de temps en temps.

Au bout de ce temps, la peptonisation doit être complète, c'est-à-dire que l'acide azotique ne doit pas troubler la liqueur filtrée.

EXPÉRIENCE XXXVII. — Dans six verrès de Bohême, j'ai mis dans les proportions indiquées plus haut les substances indiquées et dans cinq d'entre eux ajouté des quantités variables de bichlorure de mercure.

	HgCl ²	AzO ³ H
A	0	0
B	0 gr. 0005	0
C	0 gr. 001	0
D	0 gr. 005	léger trouble.
E	0 gr. 01	t. léger précipité.
F	0 gr. 05	précipité assez abondant.

Le tout fut porté à l'étuve à 50° pendant six heures. Au bout de ce temps, dans chaque flacon la fibrine était disparue, l'addition d'acide azotique (30 gouttes ajoutées goutte à goutte) ne donna lieu à un précipité très net que dans le flacon F, les flacons A, B, C ne présentèrent aucune modification ; quant aux flacons D et E, il s'y produisit un léger louche et un précipité très peu abondant.

Au bout de douze heures de séjour à l'étuve à 50°, un nouveau prélèvement fait dans chaque flacon ne donna plus lieu à aucun trouble par l'acide azotique ; la digestion était donc complète.

Afin d'opérer dans des conditions se rapprochant davantage de ce qui se passe dans l'organisme, j'ai pendant douze heures laissé à l'étuve à 38° six flacons de même composition que plus haut et j'ai obtenu les résultats suivants :

EXPÉRIENCE XXXVIII :

	HgCl ²	AzO ³ H
A	0	0
B	0 gr. 0005	0
C	0 gr. 0001	0
D	0 gr. 005	léger trouble.
E	0 gr. 01	léger précipité.
F	0 gr. 05	précipité assez abondant.

Les résultats sont identiques à ceux de la précédente expérience, bien que la pepsine à la température de 38° soit loin d'avoir le même pouvoir peptonisant.

Au bout de vingt-quatre heures de séjour à l'étuve, l'addition d'acide azotique n'a produit aucun précipité. La peptonisation était donc complète.

EXPÉRIENCE XXXIX. — Dans d'autres flacons A, B, C, D, E, F, opérant cette fois sur du blanc d'œuf, j'ai mis :

Pepsine extractive	0 gr. 20
Eau distillée	60 gr. »
Acide chlorhydrique	0 gr. 60
Blanc d'œuf	5 gr. »

Les flacons B, C, D, E, F, avaient été additionnés de bichlorure de mercure et mis à l'étuve à 38° pendant 12 heures.

Au bout de ce temps j'ai constaté les résultats suivants :

	HgCl ²	AzO ³ H
A	0	0
B	0 gr. 0005	0
C	0 gr. 001	0
D	0 gr. 005	léger louche.
E	0 gr. 01	léger précipité.
F	0 gr. 05	précipité assez abondant.

Seul, le vase F, renfermant 0 gr. 05 de sublimé, présentait encore de petits cubes d'albumine non dissous. Dans tous les flacons on obtenait la réaction caractéristique du biuret.

Le bichlorure de mercure, même à la dose de 0 gr. 05, n'entrave pas l'action de la pepsine sur l'albumine cuite; il a seulement une action retardante à partir de 0 gr. 01.

J'exposerai dans quelque temps l'action des sels de mercure sur le suc gastrique chez des animaux soumis au traitement mercuriel et chez les syphilitiques avant et après le traitement.

CHAPITRE V

ACTION DU MERCURE SUR LA NUTRITION

Les recherches relatives à l'action du mercure sur la nutrition ont presque toujours porté, comme pour le sang, sur des sujets syphilitiques.

De quelle façon le mercure agit-il sur les échanges ? Sur ce point encore, les auteurs sont loin de s'entendre.

Les sels de mercure sont généralement considérés comme des diurétiques, le calomel tout particulièrement. Cette propriété, reconnue dès 1746 par Grégori d'Edimbourg, avait fait du calomel le diurétique par excellence et beaucoup d'auteurs anciens en recommandaient l'emploi (Schwiltgué, Demangeon, Stokes) dans les cas d'hydropisie. Mais pour Nothnagel, la sécrétion de l'urine ne semble pas modifiée sous l'influence du calomel, l'augmentation dont on parle n'aurait jamais été positivement constatée.

C'est Jendrassik qui remet le calomel en honneur et, en France du moins, il faut arriver jusqu'en 1886, comme le dit M. Bezou (Thèse Paris, 1891), pour retrouver le calomel dans la thérapeutique comme diurétique.

Mais, ainsi que le font voir les travaux de Biegduski, de Rosenheim, de Lépine, l'action diurétique du calomel et

des autres composés mercuriaux (proto-iodure, sublimé) ne se produit pas chez les sujets sains ; chez les cardiaques seuls il manifeste son action. Ce qui détruit les différentes hypothèses émises pour expliquer cette diurèse basées soit sur la présence exagérée d'urée dans le sang (théorie de J. Talfourd, de Haig), soit sur une hyperglycémie (Silva et Saikowski), phénomènes qui ne se produisent, comme je l'ai démontré plus haut, que dans les cas d'hydrargyrisme aigu.

M. Couty, sur les instigations de M. Hallopeau (1879), avait institué des recherches ayant pour but de voir l'action du mercure sur la diurèse. A la suite de nombreuses expériences, faites sur des malades syphilitiques, soumis au traitement mercuriel (proto-iodure), M. Couty conclut que le mercure, à doses suffisantes pour être thérapeutique, n'a pas d'action constante ni précise sur la quantité d'urine et la proportion d'urée.

Quincke, Locke, Spiller, N. Paton ont constaté, au contraire, que la sécrétion urinaire était augmentée sous l'influence de préparations mercurielles chez des syphilitiques.

Ils ne disent pas à quel régime étaient soumis ces malades.

Si l'on interprète les nombreuses analyses faites par Schlesinger sur des animaux auxquels le mercure sous forme de bichlorure était administré à petites doses en injections hypodermiques pendant de longues périodes, on ne constate pas de diurèse.

Il y a donc désaccord absolu.

Dans les cas où le mercure devient toxique, l'accord se rétablit. C'est ainsi que Lavez constate pendant quatre

jours une diminution considérable de la sécrétion urinaire dans un cas d'empoisonnement; Kalomon Balogh a noté le même phénomène chez des lapins auxquels il avait injecté du sublimé sous la peau; M. Bouchard a vu dans un cas d'empoisonnement à la suite de frictions mercurielles se produire une suppression presque complète de la sécrétion urinaire; beaucoup d'autres auteurs ont vu survenir une anurie complète.

Arrivons maintenant aux éléments constitutifs de l'urine.

Pour l'urée, comme on l'a vu plus haut, M. Couty ne constate aucune modification pendant le traitement mercuriel chez des syphilitiques.

Stefanoff, au cours de ses recherches sur la composition des urines pendant la première période de la syphilis, a vu que l'urée augmentait, mais il ne sait si on doit rapporter ce résultat à l'action du mercure ou à la syphilis.

Schlesinger ne constate aucune modification sensible, il y aurait plutôt pour cet auteur, qui a uniquement expérimenté sur des animaux, une légère diminution du taux de l'urée, et il se demande si cet abaissement ne proviendrait pas d'une moindre oxydation des substances azotées; il n'appuie toutefois cette opinion sur aucune recherche.

M. Rémond, chez deux syphilitiques soumises à des inhalations de vapeurs mercurielles, a vu le taux de l'urée singulièrement abaissé.

A dose toxique, l'urée diminuerait dans des proportions considérables et pourrait tomber comme chez le malade de M. Bouchard à 0 gr. 60 et même 0 gr. 18 par vingt-quatre heures.

Les travaux de MM. Prévost et Frutiger ont été le point

de départ de nombreuses recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique et des sels calcaires, et là encore on rencontre les divergences les plus profondes.

Comme on l'a vu plus haut, ces auteurs avaient constaté une calcification très nette de la couche corticale des reins. Provenait-elle des sels calcaires de l'urine fixés par les reins? fallait-il, au contraire, l'attribuer à la décalcification du squelette?

M. Prévost se range à cette dernière hypothèse, la calcification des reins est en corrélation avec une décalcification parallèle des os; des analyses chimiques mettent en évidence une diminution relative de l'élément calcaire dans la constitution centésimale du tissu osseux.

Jablonowski se range à l'opinion de Prévost ayant trouvé une augmentation de calcium dans l'urine d'un chien intoxiqué par le mercure.

Pour C. Bruck, l'acide phosphorique, la chaux diminuent dans les urines à la suite d'une dose légère de sublimé, augmentent au contraire si la dose est mortelle.

Pour Klemperer, qui, comme on l'a vu, recherchant dans le sang s'il y avait une augmentation des sels calcaires, était arrivé à un résultat négatif, dans l'urine la quantité de calcium est le plus souvent diminuée.

Hoppe-Seyler a constaté que l'urine des malades soumis à des injections sous-cutanées de calomel, présentait une proportion plus considérable de calcium.

Schlesinger n'a vu, lui, aucune modification se produire avec de petites doses de sublimé.

Rémond, dans deux cas, a constaté la diminution de l'acide phosphorique.

Tout récemment, M. Binet a repris ces expériences et est arrivé aux résultats suivants :

L'élimination du calcium et de l'acide phosphorique a le plus habituellement subi une diminution sous l'influence de l'intoxication mercurielle.

Quant aux chlorures, pour Rémond ils augmenteraient, pour Schlesinger ils ne subiraient aucune modification.

Quant aux sulfates, aux acides sulfo-conjugués au soufre total et dans certain cas aux hyposulfites, il existe peu de travaux.

A signaler seulement les recherches mon ami M. Morax, qui dans le laboratoire de M. Baumann a vu les acides sulfo-conjugués diminuer de quantité sous l'influence du calomel, ce sel agissant comme antifermentescible.

L'écueil pour ce dernier genre de recherches sur des animaux provient de ce qu'il faut opérer sur des quantités d'urine relativement considérables; il y aurait intérêt à reprendre ces études en se plaçant à ce seul point de vue.

Restent les éléments anormaux. Pour les différents auteurs, l'albuminurie semble la règle, la glycosurie serait fréquente.

Recherches personnelles.

Sur les conseils de M. le professeur Fournier, je me suis livré depuis plus d'un an à des recherches urologiques chez des malades atteints de syphilis graves, précoces, caractérisées par une infection intense, suraiguë, avec manifestations graves, multiples, à la fois du côté des téguments et des viscères.

Chez ces malades, qui généralement avant leur entrée à l'hôpital avaient laissé leur syphilis évoluer librement, sans traitement spécifique, le coefficient d'oxydation (Albert

Robin), c'est-à-dire le rapport entre l'azote de l'urée et l'azote total, était singulièrement augmenté.

Au bout de quelques semaines on voyait ce coefficient redevenir normal sous l'influence du traitement mercuriel.

Ce sont ces recherches encore en cours d'étude qui m'ont amené à rechercher quelle influence le mercure pouvait avoir sur les échanges azotés.

A doses thérapeutiques, Schlesinger a montré que le mercure n'avait pas d'action bien marquée sur la nutrition. Ses recherches nombreuses, bien conduites, me dispensent de reprendre cette étude sur la sécrétion urinaire.

J'ai simplement recherché quelle était aux mêmes doses l'action du mercure sur les combustions de l'organisme.

J'ai expérimenté sur deux lapins pendant un mois, me servant d'une solution semblable à celle de Schlesinger, dont la composition a été donnée plus haut ($1 \text{ c}^3 = 0,0005 \text{ Hg Cl}^2$) pour pratiquer des injections hypodermiques.

Je résume sous forme de tableaux, pour mieux les condenser, les résultats de mes expériences. Les chiffres qui donnent les moyennes de quatre périodes de sept jours, rendent plus apparents les changements survenus.

EXPÉRIENCE XL. — *Lapin 1 k. 900.*

7 jours d'état normal (tableau 1).

21 jours d'injections à 0 gr. 0005 HgCl^2 (tableaux 2, 3, 4).

Régime mixte : pain, 100 gr. ; carottes, 400 gr.

TABLEAU 1

Volume	215 c ³	
Azote total	0.361	
Azote de l'urée	0.288	Poids : 1 k. 850
Urée	0.62	
Coefficient d'oxydation	79.7 0/0	

TABLEAU 2

Volume	220 c ³	
Azote total	0.331	
Azote de l'urée	0.251	Poids : 1 k. 920
Urée	0.54	
Coefficient d'oxydation	75.8 0/0	

TABLEAU 3

Volume	240 c ³	
Azote total	0.299	
Azote de l'urée	0.227	Poids : 1 k. 880
Urée	0.49	
Coefficient d'oxydation	76.2 0/0	

TABLEAU 4

Volume	225 c ³	
Azote total	0.338	
Azote de l'urée	0.246	Poids : 1 k. 890
Urée	0.53	
Coefficient d'oxydation	72.7 0/0	

On voit que le poids de l'animal a légèrement augmenté ; que le coefficient d'oxydation de la première semaine s'est abaissé progressivement de 79.7 0/0 à 72.7 0/0.

Il ne s'est produit à aucun moment ni albuminurie ni glycosurie.

EXPÉRIENCE XLI. — *Lapin* 2 k. 460.

7 jours d'état normal (tableau 1).

21 jours d'injections à 0 gr. 0005 HgCl_2 (tableaux 2, 3, 4.)

Régime mixte : pain, 100 gr. ; carottes, 500 gr.

TABLEAU 1

Volume	350 c ³	
Azote total	0.419	
Azote de l'urée	0.327	Poids : 2 k. 460
Urée	0.70	
Coefficient d'oxydation	78 0/0	

TABLEAU 2

Volume	375 c ³	
Azote total	0.402	
Azote de l'urée	0.31	Poids : 2 k. 435
Urée	0.67	
Coefficient d'oxydation	77.4 0/0	

TABLEAU 3

Volume	340 c ³	
Azote total	0.409	
Azote de l'urée	0.317	Poids : 2 k. 480
Urée	0.683	
Coefficient d'oxydation	77.5 0/0	

TABLEAU 4

Volume	364 c ³	
Azote total	0.40	
Azote de l'urée	0.308	Poids : 2 k. 470
Urée	0.664	
Coefficient d'oxydation	77.13 0/0	

Mêmes résultats que dans l'expérience précédente.

Le mercure à dose thérapeutique diminue donc le coefficient d'oxydation (1).

Intoxication aiguë.

Dans mes recherches sur la composition chimique des urines, à la suite des intoxications mercurielles, j'ai mis à profit les données fournies par mes expériences précédentes sur le pouvoir toxique du bichlorure.

J'ai donc intoxiqué des chiens par des injections intra-veineuses à raison de 0 gr. 01, 0 gr. 005 et 0 gr. 0025 de HgCl² par kilogramme.

Bien que m'étant servi dans l'expérimentation de doses progressivement décroissantes de bichlorure, je donnerai les résultats tout d'abord de la troisième expérience, intoxication à 0 gr. 0025 par kilogramme.

On va voir en effet se décomposer pour ainsi dire les différentes phases de l'empoisonnement (2).

(1) M. le professeur A. Robin, tout récemment, est arrivé aux mêmes conclusions. (Académie de médecine, séance du 16 février 1892. Antisepsie interne. Mercure et broncho-pneumonie).

(2) Le signe + indique la présence de l'albumine ou du glycose ; le signe —, l'absence.

EXPÉRIENCE XLI. — *Chien*, 22 kilogr. 060. *Injection dans la veine saphène de 5 c³,5 d'une solution de bichlorure à 10 pour 1000, c'est-à-dire 1/4 de centigramme HgCl² par kilogramme.*

L'animal est mis huit jours avant l'expérience dans une cage disposée de façon à recueillir les urines. La nourriture de l'animal est toujours restée identique.

Poids avant l'expérience : 22 kil.

Poids au début de l'expérience : 22 k. 060.

TABLEAU I

Moyenne des huit jours avant l'expérience, du 11 au 19 décembre 1891.

Volume	1.480 c ³
Réaction	acide
Densité	1.020
Résidu fixe	43.20
Azote total	13.90
Azote de l'urée	11.215
Urée	24.12
Coefficient d'oxydation	80.2 0/0
Acide phosphorique total	2.407
— alcalin	2.091
— terreux	0.416
Rapport	19 à 100
Chlorures	11.50

TABLEAU II

Injection de bichlorure. Urines du 19 au 20 décembre.

Volume	2.210 c ³
Réaction	acide
Densité	1.020
Résidu fixe	57.60
Azote total	19.86
Azote de l'urée	15.34
Urée	33
Coefficient d'oxydation	77.2 0/0
Acide phosphorique total	3.74
— alcalin	2.34
— terreux	0.40
Rapport	17 à 100
Chlorures	11
Albumine	+
Sucre	—

TABLEAU III

Du 20 au 21 décembre 1891.

Volume	1020 c ³
Réaction	lég. acide
Densité	1012
Résidu fixe	24.50

Azote total	6.60
Azote de l'urée	2.79
Urée	6
Coefficient d'oxydation	42 0/0
Acide phosphorique total	1.38
— alcalin	1.15
— terreux	0.23
Rapport	20 à 100
Chlorures	6.50
Albumine	+
Sucre	—

TABLEAU IV

Du 21 au 22 décembre 1891.

Les urinés furent perdues. Elles renfermaient du sucre et de l'albumine.

TABLEAU V

Du 22 au 23 décembre 1891.

Volume	2100 c ³
Réaction	acide
Résidu fixe	8.15
Densité	1004
Azote total	0.830
Azote de l'urée	0.348
Urée	0.75
Coefficient d'oxydation	41.7 0/0

Acide phosphorique total	0.10
— alcalin	
— terreux	
Chlorures	0.40
Albumine	+
Sucre	+

TABLEAU VI

L'animal meurt le 23 au soir, l'autopsie est faite aussitôt; on recueille dans la vessie 147 c³ d'urine.

Volume	147 c ³
Réaction	légt acide
Densité	1012

Azote total	0.667
Azote de l'urée	0.26
Urée	0.56
Coefficient d'oxydation	39 0/0

Sucre	+
Albumine	+

EXPÉRIENCE XLII. — *Chien 10 kil. Injection dans la veine saphène gauche de 5 c³ d'une solution de HgCl² à 10 pour 1000, soit 0.005 par kilogr.*

L'animal est mis dans une cage, de telle sorte que les ruines puissent être recueillies, le 1^{er} décembre 1891; à

partir du 5 jusqu'au 10 décembre, l'alimentation étant restée semblable comme quantité et qualité, les urines sont recueillies et analysées jusqu'au 10 décembre.

TABLEAU I

Moyenne des cinq jours qui ont précédé l'intoxication :

Volume	600 c ³
Réaction	acide
Densité	1025
Résidu fixe	27.50
Azote total	5.51
Azote de l'urée	4.63
Urée	9.96
Coefficient d'oxydation	80 0/0
Acide phosphorique total	0.619
— alcalin	0.413
— terreux	0.206
Rapport	49 à 100
Chlorures	9 gr.
Albumine	—
Sucre	—

TABLEAU II

L'injection de 5 c³ de bichlorure est faite le 10 décembre 1891.

Urines du 10 au 11 décembre.

Volume	350 c ³
--------	--------------------

Résidu fixé	27.60
Densité	1036
Réaction	acide

Azote total	9.81
Azote de l'urée	7.649
Urée	16.45
Coefficient d'oxydation	74 0/0

Acide phosphorique total	1.113
— alcalin	0.938
— terreux	0.175
Rapport	18 à 100
Chlorures	1.40
Albumine	+
Sucre	+

TABLEAU III

Urines du 11 au 12 décembre:

Volume	270 c ³
Densité	1055
Réaction	acide
Résidu fixe	30.60

Azote total	9.80
Azote de l'urée	7.53
Urée	16.20
Coefficient d'oxydation	76 0/0
Acide phosphorique total	2.77

Acide phosphorique alcalin	2.412
— terreux	0.258
Rapport	10.7 à 100
Chlorures	1.89
Albumine	+
Sucre	+

TABLEAU IV

Urines du 12 au 13 décembre :

Volume	400 c ³
Réaction	acide
Densité	1024
Résidu fixe	20.12
Azote total	3.56
Azote de l'urée	2.39
Urée	6
Coefficient d'oxydation	67 0/0
Acide phosphorique total	0.557
— alcalin	0.420
— terreux	0.137
Rapport	32 à 100
Chlorures	6.20
Albumine	+
Sucre	+

L'animal meurt le 13 décembre au soir.

A l'autopsie, on trouve dans la vessie 18 c³ d'urine.

TABLEAU V

Volume	18 c ³
Réaction	acide
Azote total	0.28
Azote de l'urée	0.175
Urée	0.378
Coefficient d'oxydation	63 0/0
Albumine	+
Sucre	+

Sous l'influence de l'intoxication mercurielle aiguë, on voit d'abord se produire une augmentation de tous les éléments de l'urine (volume, résidu fixe, urée, chlorures, phosphates).

Le coefficient d'oxydation seul diminue, ainsi que le rapport de l'acide phosphorique terreux à l'acide phosphorique alcalin; puis, lorsque l'intoxication se prolonge, le coefficient d'oxydation accentue sa diminution, l'urée, l'acide phosphorique ne sont plus éliminés, l'albuminurie qui dès le premier jour était apparue s'accompagne de glycosurie, l'urée s'accumule dans le sang comme on l'a vu plus haut, et l'animal meurt par urémie. A l'autopsie la vessie est vide ou contient une très petite quantité de liquide.

C'est ce que l'on voit nettement lorsque l'intoxication est suraiguë, et que l'animal meurt dans les vingt-quatre heures qui suivent l'intoxication, comme dans l'expérience suivante.

EXPÉRIENCE XLIII. — *Chien*, 7 k. 500. *Injection dans la veine saphène gauche de 7 c³, 5 d'une solution de bichlorure à 10 pour 1000, soit 0 gr. 01 HgCl² par kilog.*

Le chien, injecté le 27 novembre 1891, meurt dans la nuit du 27 au 28 novembre.

A l'autopsie on trouve dans la vessie 97 c³ d'urine.

TABLEAU I

Volume	97 c ³
Densité	1042
Réaction	acide
Azote total	2.76
Azote de l'urée	1.327
Urée	2.425
Coefficient d'oxydation	48 0/0
Acide phosphorique total	0.31
— alcalin	0.25
— terreux	0.06
Rapport	19 à 100
Chlorures	1.15
Sucre	+
Albumine	+

Intoxication suraiguë.

Mes recherches ont porté sur un lapin et sur un chien.

EXPÉRIENCE XLIV. — *Lapin* 2 k. 500. *Injection quotidienne de 0 gr. 003 HgCl² sous forme de peptonate.*

L'expérience a duré quarante jours. Pour mieux montrer les résultats, je les ai divisés en cinq tableaux. Le premier donne les moyennes des huit premiers jours où le lapin n'était soumis à aucun traitement.

Régime mixte : pain 100 gr., carottes 500, du 5 novembre 1891 au 13 décembre.

TABLEAU I

Volume	344 c ³	
Azote total	0.419	
Azote de l'urée	0.324	Poids : 2 k. 500
Urée	0.698	
Coefficient d'oxydation	79.7	0/0
Chlorures	1.11	
Acide phosphorique	0.14	

TABLEAU II

Début des injections :

Volume	255 c ³	
Azote total	0.709	
Azote de l'urée	0.539	Poids : 2 k. 380
Urée	1.16	
Coefficient d'oxydation	76	0/0
Chlorures	1.15	
Acide phosphorique	0.21	
Albumine	+	

TABLEAU III

Volume	207 c ³	
Azote total	0.747	
Azote de l'urée	0.534	Poids : 2 k. 220
Urée	1.152	
Coefficient d'oxydation	71.5 0/0	
Chlorures	1.521	
Acide phosphorique	0.16	
Albumine	+	

TABLEAU IV

Volume	270 c ³	
Azote total	1.24	
Azote de l'urée	0.848	Poids : 2 k. 230
Urée	1.824	
Coefficient d'oxydation	68 0/0	
Chlorures	1.32	
Acide phosphorique	0.20	
Albumine	+	

TABLEAU V

Volume	306 c ³	
Azote total	1.381	
Azote de l'urée	0.678	Poids : 2 k. 250
Urée	1.46	
Coefficient d'oxydation	49 0/0	
Chlorures	2.80	
Acide phosphorique	0.19	
Albumine	+	

Le lapin est mort au bout de 6 semaines. P. 2 k. 350.

EXPÉRIENCE XLV. — *Chien 7 kil. Injection quotidienne de 0.007 de bichlorure de mercure sous forme de peptonate.*

L'animal fut mis le 3 novembre dans une cage spéciale, les urines furent recueillies à partir du 9 novembre jusqu'au 17 du même mois.

Les injections débutèrent le 18, pour se terminer le 26 novembre 1891, et furent faites alternativement dans l'une et l'autre cuisse.

Moyenne du 3 au 17 novembre 1891.

TABEAU I

Volume	822 c ³
Réaction	acide
Densité	1012
Résidu fixe	19.30
Azote total	2.932
Azote de l'urée	2.375
Urée	5.10
Coefficient d'oxydation	81 0/0
Acide phosphorique total	0.65
— alcalin	0.45
— terreux	0.20
Rapport	44 à 100
Chlorures	10.40

Moyenne du 18 au 26 novembre 1891.

TABLEAU II

Volume	1005 c ³
Densité	1017
Réaction	acide
Résidu fixe	25.70
Azote total	3.216
Azote de l'urée	2.436
Urée	5.24
Coefficient d'oxydation	78 0/0
Acide phosphorique total	1.06
— alcalin	0.75
— terreux	0.31
Rapport	41 à 100
Chlorures	11 gr.
Albumine	+
Glycose	—

Dans l'intoxication subaiguë, on n'assiste qu'à la première phase des désordres urinaires des précédentes expériences. On constate une augmentation du volume de l'urine, du poids de l'urée, avec diminution du coefficient d'oxydation néanmoins; l'acide phosphorique, les chlorures augmentent également; le poids de l'animal diminue. Il n'y a pas (observ. XLV) augmentation de l'acide phosphorique uni aux terres par rapport à l'acide phosphorique alcalin, puisque le rapport est, au contraire, diminué; s'il y a décalcification des os, elle ne se traduit pas par une augmentation parallèle dans l'excrétion des phosphates terreux.

Dans une dernière série d'expériences, j'ai, par comparaison, étudié l'influence du mercure sur la nutrition lorsque ce métal était introduit par voie stomacale.

On a vu plus haut qu'aux doses de 0.05 et de 0.06 de bichlorure par kilogramme, le lapin mourait en vingt-quatre heures environ; qu'à la dose de 0.04 la mort mettait environ cinq jours à se produire; qu'aux doses de 0.01 et de 0.02 l'animal conservait son appétit.

J'ai donc pris trois lapins et répété ces expériences.

EXPÉRIENCE XLVI. — *Lapin 2 kil. 100. Injection par voie stomacale de 12 c³,6 d'une solution de bichlorure à 10 pour 1000, soit 0.06 HgCl² par kilogr.*

L'animal est trouvé mort vingt-six heures après l'injection, sans avoir émis la plus petite quantité d'urine.

A l'autopsie, la vessie renferme environ 5 c³ d'urine albumineuse et sucrée.

EXPÉRIENCE XLVII. — *Lapin 2 kil. 500. Injection par voie stomacale de 10 c³ d'une solution de bichlorure à 10 pour 1000, soit 0 gr. 04 HgCl² par kilog.*

Régime : Pain, 100 gr.; carottes, 400 gr.

Moyenne de cinq jours, du 12 au 17 janvier 1892 :

Volume	216 c ³
Densité	1015
Azote total	0.799
Azote de l'urée	0.571
Urée	1.23
Coefficient d'oxydation	71 0/0
Acide phosphorique	0.52
Chlorures	0.735

18 *janvier* 1892 (0 gr. 10 HgCl²) :

Volume	50 c ³
Densité	1010
Azote total	0.198
Azote de l'urée	0.125
Urée	0.27
Coefficient d'oxydation	63 0/0
Acide phosphorique	0.054
Chlorures	0.325
Albumine	+
Sucre	—

19 *janvier* 1892 :

Volume	24 c ³
Densité	1011
Azote total	0.264
Azote de l'urée	0.111
Urée	0.24
Coefficient d'oxydation	42 0/0
Albumine	+
Sucre	+

20 *janvier* 1891 :

Volume	32 c ³
Densité	1009

Azote total	0.191
Azote de l'urée	0.079
Urée	0.17
Coefficient d'oxydation	41.3 0/0

Albumine	+
Sucre	+

L'animal meurt le 21 janvier. Dans la vessie on trouve seulement 9 c³ d'urine albumineuse et sucrée.

EXPÉRIENCE XLVIII. — *Lapin 2 k. 050. Injection par voie stomacale de 4 c³ d'une solution de bichlorure à 10 pour 1000, soit 0 gr. 02 HgCl² par kilogr. Régime : pain, 100 grammes ; carottes, 400 grammes.*

Moyenne des 5 jours avant l'injection, du 29 décembre 1891 au 3 janvier 1892.

Volume	180 c ³
Densité	1016

Azote total	0.78	
Azote de l'urée	0.609	
Urée	1.31	
Coefficient d'oxydation	78 0/0	Poids : 2 k. 050

Acide phosphorique	0.15
Chlorures	0.36
Albumine	—

3 janvier 1892. Injection de 4 c³ :

Volume	75 c ³
Densité	1102

Azote total	0.576	Poids : 1 k. 980
Azote de l'urée	0.425	
Urée	0.975	
Coefficient d'oxydation	73.5	0/0

Acide phosphorique	0.06
Chlorures	0.337
Albumine	+

Il reste 230 grammes de carottes.

4 janvier 1892 :

Volume	110 c ³
Densité	1032

Azote total	1.03	
Azote de l'urée	0.767	Poids : 1 k. 970
Urée	1.65	
Coefficient d'oxydation	74	0/0

Acide phosphorique	0.242
Chlorures	0.27
Albumine	+

L'animal continue à manger toute sa ration.

5 janvier 1892 :

Volume	125 c ³
Densité	1017

Azote total	0.583	
Azote de l'urée	0.397	Poids : 1 k. 950
Urée	0.858	
Coefficient d'oxydation	68 0/0	

Acide phosphorique	0.074
Chlorures	0.42
Albumine	+

6 janvier 1892 :

Volume	165 c ³
Densité	1015

Azote total	0.617	
Azote de l'urée	0.391	Poids : 1 k. 910
Urée	0.841	
Coefficient d'oxydation	63,3 0/0	

Acide phosphorique	0.083
Chlorures	0.60
Albumine	+

7 janvier 1892 :

Volume	220 c ³
Densité	1013

Azote total	0.485	
Azote de l'urée	0.306	Poids : 1 k. 850
Urée	0.66	
Coefficient d'oxydation	63 0/0	
Acide phosphorique	0.072	
Chlorures	0.88	
Albumine	+	

8 janvier 1892 :

Volume	200 c ³
Densité	1012

Azote total	0.581	
Azote de l'urée	0.334	Poids : 1 k. 835
Urée	0.72	
Coefficient d'oxydation	57,4 0/0	
Acide phosphorique	0.083	
Chlorures	0.74	
Albumine	+	

9 janvier 1892 :

Volume	110 c ³
Densité	1013

Azote total	0.522	
Azote de l'urée	0.23	Poids : 1 k. 800
Urée	0.495	
Coefficient d'oxydation	44 0/0	

Acide phosphorique	0.058
Chlorures	0.38
Albumine	+

10 *janvier* 1892 :

Volume	255 c ³
Densité	1012

Azote total	0.88	
Azote de l'urée	0.433	Poids : 1 k. 820
Urée	1.07	
Coefficient d'oxydation	49.2 0/0	

Acide phosphorique	0.08
Chlorures	0.64
Albumine	+

20 *janvier* 1892 :

Volume	210 c ³
Densité	1015

Azote total	0.744	
Azote de l'urée	0.558	Poids : 2 k. 000
Urée	1.20	
Coefficient d'oxydation	75 0/0	

Acide phosphorique	0.22
Chlorures	0.27
Albumine	+

30 janvier 1892 :

Volume	180 c ³	
Densité	1017	
Azote total	0.756	
Azote de l'urée	0.595	Poids : 2 k. 090
Urée	1.28	
Coefficient d'oxydation	78.7 0/0	
Acide phosphorique	0.21	
Chlorures	0.40	
Albumine	+	

Par voie stomacale, les modifications que l'intoxication mercurielle produit dans les excréta urinaires sont de même ordre que dans les précédentes expériences.

A dose toxique provoquant la mort dans les 24 heures, il y a de l'anurie complète; on ne trouve dans la vessie que quelques centimètres cubes d'urine albumineuse et sucrée.

Quand la mort arrive moins rapidement (Exp. XLVII), il apparaît tout d'abord de l'oligurie avec diminution des excréta urinaires, et la mort arrive, l'animal n'ayant pas émis d'urine. Dans la vessie, l'urine est albumineuse et sucrée.

A dose plus faible, augmentation de tous les éléments de l'urine, puis oligurie; mais l'animal réagissant, les excréta urinaires tendent à revenir vers leur taux normal et au bout d'un mois l'animal est, quant aux excréta, au même point qu'au début de l'expérience; seule, l'albuminurie n'a pas complètement disparu.

Il se dégage en outre de ces observations que le mercure, même à dose thérapeutique, ne doit être donné qu'avec la plus grande prudence chez les malades dont les reins ont été antérieurement touchés (1).

(1) Dans tous les cas, le mercure a été retrouvé dans les urines des 24 heures qui ont suivi l'administration du mercure, quel qu'en ait été le mode.

CONCLUSIONS

I. — TOXICOLOGIE :

1° Par *injection intraveineuse*, le bichlorure de mercure, à la dose de 0 gr. 01 par kilogramme d'animal, produit immédiatement la mort;

A la dose de 0 gr. 005 par kilogramme, la mort survient au bout de 24 heures environ;

A la dose de 0 gr. 0025, la mort survient dans les quatre jours environ qui suivent l'injection;

2° Par *voie stomacale*, à la dose de 0 gr. 06 par kilogramme, la mort arrive dans les 12 heures;

A celle de 0 gr. 05 par kilogramme, elle se produit dans les 48 heures;

A celle de 0 gr. 04, on constate un intervalle de 3 à 4 jours avant que la mort se produise.

Aux doses de 0 gr. 01 et de 0 gr. 02, l'animal intoxiqué se remet assez rapidement;

3° Par *injection intramusculaire*, le sublimé à la dose de 0 gr. 01 par kilogramme produit la mort dans les 24 heures;

A celle de 0 gr. 005, l'animal meurt au bout de 48 heures environ.

A la dose de 0 gr. 001 par kilogramme, l'animal, fortement touché, dépérit pendant un certain temps, puis se rétablit.

A la dose de 0 gr. 0005 par kilogramme, l'état général ne semble pas objectivement altéré.

II. — PHYSIOLOGIE :

A dose toxique, le mercure détermine les phénomènes suivants :

Diminution de la fréquence des mouvements du cœur, mais seulement au bout d'un temps très long.

Arythmie.

Affaiblissement systolique (chute graduelle).

Arrêt du cœur.

Il ne semble pas qu'il y ait à noter d'influence tout au moins apparente du mercure sur le système nerveux vasomoteur.

III. — ACTION DU MERCURE SUR LE SANG :

In vitro, la capacité respiratoire du sang est diminuée sous l'influence du mercure, mais il faut arriver pour produire ce phénomène à des doses assez considérables.

In vitro, la destruction du sucre dans le sang n'est pas entravée même par des doses considérables de bichlorure.

A petites doses, le mercure chez l'individu sain ne produit, même au bout d'un temps très long, aucun phénomène.

A dose toxique, l'hémoglobine diminue, ainsi que le résidu fixe, alors que l'urée et la glucose augmentent ; il y a en même temps hyperhémie.

IV. — ACTION DU MERCURE SUR LES FERMENTS DIGESTIFS :

Le mercure à dose thérapeutique (voire même jusqu'à la dose de 0 gr. 05 de bichlorure) n'arrête pas l'action saccharifiante de l'amylase (amylase salivaire et pancréatique).

L'action peptonisante de la pepsine sur la fibrine, de la trypsine sur la fibrine et la caséine n'est pas non plus entravée.

On constate seulement du ralentissement.

V. — ACTION SUR LA NUTRITION :

Comme l'a démontré Schlesinger, le mercure à petite dose pendant un temps très long n'a aucune action sur les échanges ni sur la composition des excréta urinaires.

Ses expériences reprises ont montré seulement que le coefficient d'oxydation, qui est le rapport entre l'azote total et l'azote de l'urée, est diminué.

A doses plus considérables (intoxication subaiguë), le mercure détermine l'augmentation de tous les éléments de l'urine proportionnellement le coefficient d'oxydation va en diminuant.

A dose toxique, sous l'influence du mercure, on voit se produire deux phases très nettes :

- 1° D'abord augmentation de tous les éléments de l'urine ;
 - 2° Puis diminution de tous ces éléments, oligurie, anurie ;
 - 3° L'albumine apparaît dès les premiers jours, la glycosurie est plus tardive.
-

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ARTHUS. — *Archives de physiologie normale et pathologique*, p. 425, juillet 1891.

ANDOUARD. — *Note sur l'urine et la salive des malades traités par le bichlorure de mercure*. J. de chimie méd., t. IX.

ABELOUS. — *Action des antiseptiques sur le ferment saccharifiant du pancréas*. — S. Biologie, mars 1891.

BARENSPRUNG. — *J. für prakt. Chemie*, Bd I, 1850.

BARLOW. — *The phys. act. of ozon Air*. — *Journ. of Anatom. and phys.*, t. XIV, 1879.

BYASSON. — *Journal de l'anatom. et de la phys.*, 8^e année. *Recherche qualit. du mercure dans les liquides de l'économie*.

BOUCHARD. — *C. R. Société de biologie*, 1873.

BUTTE. — Thèse de Paris, 1883. — *Recherches sur les variations de l'exhalation pulm. de l'acide carbonique*.

BUTTE. — *Du sublimé comme antiseptique*. — *Nouvelles archives d'obstétrique et de gynéc.*

BERZELIUS. — *Lehrbuch*, t. III, 1840.

BINZ. — *Neues Repert. für Pharm.*, 1872, Bd. XXI.

BLAREZ. — Thèse de Bordeaux, 1882. — *Nouvelles recherches sur l'absorption du mercure par voie dig. et sur son action sur le sang*.

- BRUCK. — *Inaug. dissert.*, Berlin, 1887.
- BINET. — *Revue méd. de la Suisse romande*, 1891. — *Influence de l'intoxicat. mercur. aiguë sur l'élim. de l'acide phosph. et du calcium.*
- BOUCHARDAT ET SANDRAS. — *C.R.*, t. XX, 1845.
- A. BÉCHAMP. — *C.R.*, t. LX, 1865.
- BOURQUELOT. — *Soc. biologie*, 1885. — *De l'identité de la diastase chez les différents êtres vivants.*
- CLAUDE BERNARD. — *Leçons de physiologie expériment. et appliq. à la médecine*, t. II, Paris, 1856.
- CLAUDE BERNARD — *Liquides de l'organisme*, t. II.
- BEZOU. — Thèse de Paris, 1891. — *De l'action diurétique du calomel.*
- BOURQUELOT. — *Les fermentations.* — Thèse Agrég. Paris, 1889.
- BIEGANSKI — *Deutsch. Arch. für klin. Med.*, Bd. XLIII, 1888.
- CULLERIER ET RATIER. — *Dict. de méd. et de chir. prat.*, t. II.
- COLSON. — *Arch. de Méd.*, t. XV, 1888.
- CAUSSE. — *Bulletin de la Société chimique*, t. L, p. 625.
- CORVISART. — *Collection de mémoires sur une fonction méconnue du pancréas.*
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Dict. Thérapeutique*, art. *Mercur.*
- DOLÉRIS. — *Société anatomique*, 1884.
- DUCLAUX. — *Mémoire sur le lait.*
- DENAEYER. — *Bulletin de l'Association belge des chimistes*, 1890.
- DEMANGEON. — *Recueil de la Société méd. de Paris*, 1805, t. XXIV.
- A. DESTAY. — *Essai sur la paralysie mercurielle*, 1879. — Thèse de Paris.
- EBERLE. — *Phys. der Verdauung*, 1834, Würzburg.
- FERRARI. — *Sull' Assorbimento del merc. met. per la pelle.* *Gazzetta degli Ospitali*, t. VIII.

FÜRBRINGER. — *Exp. Unter. über die Resorption und Wirkung des reg. Quecks der gr. Salbe.* Virchow's Archiv., Bd LXXXII.

FRERICHS. — *Maladies des voies biliaires*, 1886.

FUNK. — *Schmidt's Jahrb. der ges. Med.*, t. XCVII, t. CI.

FONSSAGRIVES. — *Du rôle du calomel dans la méd. angl.* — Bulletin de therap., 1861, t. LXI.

GASPARD. — *Journ. de phys. de Mag.*, 1821.

GALLIARD. — *Arch. gén. de méd.*, 1885.

GMELIN. — *Recherche du mercure dans la salive écoulée pend. la salivat. mercur.* — Bulletin de thérapeut., t. XIII, 1837.

GAUTIER. — *Chimie biolog.*, 1892.

GOUGELET. — Thèse de Paris, 1883. — *Du Tremblement.*

HOFF. — *Repert. für anal. Chemie*, 1883.

HEMPEL. — *Répert. de chimie pure*, 1859, t. I.

HALLOPEAU. — *Du mercure*, Th. agrég., Paris, 1879.

HOPPE-SEYLER. — *Beit. zur Kenntn. der Blut.* Med. Chem. Untersuch., Berlin, 1866.

HOPPE-SEYLER. — *Zeitschrift für phys. Chemie*, Bd XV, 1891.

HEILBORN. — *Exp. Beitr. zur Wirkung subc. Sublim. Inject.* — Arch. für phys. exper. Pathol. und Pharm. Bd VIII, 1878.

HAIG. — *British med. Journ.*, 1890.

JABLOWSKI. — *Inaug. Dissert.* Berlin, 1884.

JENDRASSIK. — *Arch. für klin. Med.* Leipzig, 1886.

KIRCHGRASSER. — *Ueber die Wirkung des Quecksilb. Dampfe welche sich bei inunct. mit gr. Salbe entwickeln.* — Virchow's Archiv. Bd XXXII.

KOCH. — *Bemerkung. über. Hydrarg.* 1855.

KELLER. — *Ueber die Erkrang. in der Spieg. Fab.* 1860. Deutsch. med. Woch.

KEYES. — *The effet of small doses of merc. in modif. the numb. of the reid bl. corp. in syph.* — Am. Journ. of Sc. 1876.

KAUFMANN. — *Virchow's Archiv.* Bd CXXVII, 1888.

- KOBRYNER. — *Bulletin de therap.*, t. XCV, 1878.
- KELLER (DE BERNE). — *Arch. für Gyn.*, t. XXVI.
- KEFERSTEIN UND HALLWACHS. — *Ueber die Einwirkung des pankr. Safter auf Eiweiss*. 1858.
- KÖNIG. — *Jahresb. für thier. Chemie*, 1885.
- KUSSMAUL. — *Untersuchungen über den constitutionellen Mercurialismus*, Würzburg, 1861.
- LEHMANN. — *Experim. Untersuch. über das best. meth. Quecksilb. in thier. Org. nachzuweisen*. Zeitschrift für phys. Chemie, 1882.
- LUDWIG. — *Eine neue Meth. zum Nachweiss des Quecksilb. in thier. Subst.* Med. Jahr. des k. k. Gesellschaft d. Aerzte, 1877.
- LEHMANN. — *Schmidt's Jahr.* 1886.
- LEFORT. — *C.R. Acad. des Sc.*, 1880.
- LUTON. — *Etude de therap.*
- LETULLE. — *Recherches sur les paralys. merc.* Arch. de phys. norm. et pathol. t. IX. 3^e série.
- LOCKE. — *The practit.*, 1886. — *Action diurétique des comp. hydrarg.*
- LEUCHS. — *Kastner's Arch. für die gesammte Naturlehre*, 1831.
- LEGRAND DU SAULLE ET POUCHET. — *Traité de Médecine légale et de Toxicologie*, Paris, 1886.
- MERING. — *Ueber die Wirkung des Quecks. auf den thier. Org.* Arch. für exp. Pathol. und Pharm., 1878.
- A. MAYER. — *Versuch über den Nach. des Quecks. in Harn*. Med. Jahr. der k. k. Gesellschaft der Aerzte, 1877.
- MAYENÇON ET BERGERET. — *Moyen chimique de reconnaître le merc. dans les excrét.* Journ. de l'Anat. et de la Phys., 1873.
- MIALHE. — *Chimie appliq. à la médecine*, 1856.
- MÜLLER. — *Mitth. aus d. med. klin. des Univ. Würz.*, 1886.
- MARTINEAU. — *Des inject. s. cutan. de pept. mercur. amm. dans le trait. de la syphil.* Union médicale, 1882.

- MERGET. — Thèse de Bordeaux, 1882.
- MIALHE. — *C. R. Ac. Sc.*, t. XX, 1845.
- MEISSNER. — *Untersuch. über die Verdauung des Eiweiss. Körper.* Zeitschrift für rat. Med., t. VII, 3^e série.
- MORAX. — *Zeitschrift für phys. Chemie*, 1886, Mai.
- MARÉCHAL. — Thèse de Paris, 1885. *Des troubles nerveux dans l'intoxication mercurielle lente.*
- NETZEL. — *Nord. med. Arch.* Bd XVII.
- OVERBECK. — *Merc. und Syph.* Berlin, 1861.
- OSTERLEN. — *Handbuch der Heilmittellehre*, 1843. — *Uebergang des reg. Quecksilb. in die Blutmasse und die Org.*
- OLIVIER (d'Angers). — *Annales d'Hygiène*, 1841.
- OLLIVIER. — *Archiv. de phys.*, 1873. — *Contribution à l'étude de l'emp. mercuriel.*
- PREVOT. — *Etude relative à l'intoxication par le mercure.* Revue méd. de la Suisse Rom., 1882.
- N. PATON. — *Journ. of anat. and phys.* Vol. XX.
- POLOBETNOW. — *Schmidt's Jahrbuch*, 1865. Bd. 111.
- PASTEUR ET JOUBERT. — *Sur la fermentation de l'urine.* C. R., 1876, t. LXXXVIII.
- PAYEN ET PERROZ. — *Mémoire sur la diastase, etc.* — *Annales de Chimie et de Phys.*, 1833, t. LIII.
- PURKINJE ET PAPPENHEIM. — *Froriep's Notizen*, t. I.
- POUCHET ET LEGRAND DU SAULLE. — *Traité de Médecine légale et de Toxicologie.* Paris, 1886.
- QUINCKE. — *Des effets du mercure sur l'org.* Berlin, 1890. *Klin. Wochenschr.*
- RABUTEAU. — *Traité élément. de thérap. et pharm.*, 1884.
- RINDFLEISCH. — *Zur Frage von der Resorpt. des reg. Quecksilb.* Arch. für Dermat. und Syph., 1870.
- RÉMOND. — *Note pour servir à l'étude de l'action du mercure sur l'org.* Annales de Dermat. et Syph., t. IX.

ROSENHEIM. — *Zur Kenntniss der diur. Wirkung des Quecks. Preparat.* — Deutsch med. Woch., 1887.

RIDERER. — *Buchner's W. R.* Bd. XVII.

RÖHRIG. — *Exp. krit. Unter. über die Fluss.*

EM. ROBIN. — Thèse de Paris, 1880. — *Recherche sur l'influence du trait. merc. sur la rich. glob.*

RÖHMANN. — *Ueber die Bestimmung des Zuckers im Blut.* Cbl. f. Physiologie, t. IV, p. 12.

REGNIER DE GRAAF. — *Traité du suc pancréatique.* Bâle, 1669.

W. ROBERTS. — *Les ferments digestifs.* Jahresbericht für thier. Chemie, 1881.

A. ROBIN. — C. R. Ac. de Médecine, février 1892. — *Mercurie et Broncho-pneumonie.*

SCHNEIDER. — *Ueber der chemische und electrolysische Verhalten des Quecksilb.* (Sitz. der Kaiser. Akad. der Wissenschaften, Class. IX, Bd. 40), 1860.

SCHMIDT. — *Elimin. des Quecks.* Dorpat, 1879.

SCHRIDDE. — *Ueber die Furbringersche Methode.* Berlin, Klin. Woch., t. XVIII, 1888.

SOUBEIRAN. — *Traité de pharmacie*, 4^e édit.

STEPANOW. — *Rev. de méd.*, 1888. — Thèse inaug. Saint-Petersbourg.

SAIKOWSKY. — *Über ein Ver. welche das. Quecks. in thier. Org. hervorruft.* Virchow's Arch., 1866, Bd. XXXVII.

SCHLESINGER. — *Exp. Unters. über die Wirkung langezeit fortgegeben. klein. Dose Quecks. auf Thiere.* Arch. für exp. Path. und Pharm., Bd. XIII.

STEFANOW. — *Centralblatt für Chir.*, 1876.

S. SÉE. — *Leçons de path. exp.*, 1866. — Clinique de l'Hôtel-Dieu. *Semaine médicale*, 1889.

SENGER. — *Berl. med. Gesellsch.* 1888.

STENGER. — *Centralb. für Gynæk.*, 1884.

SCHIFF. — *Ueber die Rolle des pankr. Saftes. Maleschott's Untersuchung zu natur.*, t. II.

SCHWILGUÉ. — *Trait. de mat. méd.*, Paris, 1805, t. I.

SCHWANN. — *Muller's Archiv.*, 1836.

SÉBASTIEN. — *De Saliva ejusque vi et utilitate*. Groningue, 1837.

SILVA. — *Centralblatt. für klin. Med.*, 1887.

SCHOULL. — Thèse de Paris, 1881. — *Du tremblement mercuriel*.

TARDIEU ET ROUSSIN. — *Etude médico-lég. de l'empoisonn.*, 1875.

THORN. — *Sammlung Klin. Vortrage*, 1885.

TALFOURD. — *Sem. méd.*, 1888.

VOIT. — *Phys. Unters.*, 1857.

VOTZ. — *Hosp. Tid. Schm. Jahrb.*, 1884.

VALENTIN. — *Lehrbuch der Physiol.*, t. I, 1884.

VULPIAN. — *Revue des cours scient.*, 1866.

WELANDER. — *Recherches sur l'absorp. et l'élim. du mercure dans l'org. humain*, 1886. Nordiskt. Med. Ark.

WILBOUCHEWICH. — *Infl. des prép. mercurielles*. Arch. de phys. norm. et path., 1874.

WOLF ET NÉGA. — *Untersuch. über die Zweckmassigste Meth. zum Nachw. minimal. Menge von Quecks. in Harn*. Deutsch med. Woch., 1886, t. XII.

ZULZER. — *Über die Aufnahme des auss. Haut*. Wien med. Cent., 1869.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos.	5
Chapitre I ^{er} . — Toxicologie.	7
Chapitre II. — Physiologie	27
Chapitre III. — Action du mercure sur le sang.	32
Chapitre IV. — Action du mercure sur l'appareil digestif	46
Chapitre V. — Action du mercure sur la nutrition.	68
Conclusions	99
Index bibliographique.	102

